Aus dem Institut für Physiologische Chemie II
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. W. Staib

Glucocorticoideffekte und Insulinwirkungen auf kontraktionsabhängige Stoffwechseländerungen des isoliert perfundierten Hinterkörpers der adrenalektomierten Ratte

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Peter Heinzler

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus dem Institut für Physiologische Chemie II
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof.Dr.W.Staib

Glucocorticoideffekte und Insulinwirkungen auf kontraktionsabhängige Stoffwechseländerungen des isoliert perfundierten Hinterkörpers der adrenalektomierten Ratte

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Peter Heinzler

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538101_0041

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr.Arnold

Referent
gez.: Prof.Dr.Staib

Korreferent
gez.: Prof.Dr.Reinauer

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Einteilung der Versuchsreihen	4
3. Material und Methodik	6
3.1. Versuchstiere	6
3.2. Präparation der Versuchstiere	6
3.3. Perfusionsmedium	7
3.4. Perfusionssystem und Perfusionsablauf	8
3.5. Analysenmethodik	1o
3.6. Pharmaka	1o
3.7. Statistik	1o
4. Ergebnisse	11
4.1. Kontrollparameter	11
4.2. Glucose	16
4.2.1. Ruhephase	16
4.2.2. Arbeitsphase	16
4.2.3. Erholungsphase	17
4.3. Pyruvat	2o
4.3.1. Ruhephase	2o
4.3.2. Arbeitsphase	2o
4.3.3. Erholungsphase	2o
4.4. Lactat	24
4.4.1. Ruhephase	24
4.4.2. Arbeitsphase	24
4.4.3. Erholungsphase	24
4.5. Alanin	27
4.5.1. Ruhephase	27
4.5.2. Arbeitsphase	27
4.5.3. Erholungsphase	28

Seite

4.6. Sauerstoffverbrauch 31
4.6.1. Ruhephase 31
4.6.2. Arbeitsphase 31
4.6.3. Erholungsphase 32
4.7. Muskelglykogen 35
4.8. Muskelpyruvat 35
4.9. Muskellactat 35
4.1o. Zusammenfassung der Ergebnisse 4o
4.1o.1. Allgemeine Effekte 4o
4.1o.2. Einfluß von Adrenalektomie 4o
4.1o.3. Einfluß von Adrenalektomie und Glucocorticoidapplikation 4o
4.1o.4. Einfluß von Insulin 41

5. Diskussion 42
5.1. Methodik 42
5.2. Allgemeine Stoffwechseleffekte der Muskelarbeit 42
5.3. Glykogenolyse unter Muskelarbeit 46
5.4. Einfluß von Adrenalektomie und Glucocorticoidgabe 49
5.5. Glucocorticoideinfluß auf den Sauerstoffverbrauch des Muskels 52
5.6. Glucocorticoideinfluß auf die Arbeitsfähigkeit 52
5.7. Einfluß von Insulin 55
5.8. Stoffwechselumstellung in der Erholung 6o
5.9. Energiebereitstellung im arbeitenden Muskel 61

6. Zusammenfassung 63

7. Literaturverzeichnis 65
8. Danksagung 9o
9. Lebenslauf 91

1. Einleitung

Im Jahre 1855 veröffentlichte T.Addison (4) seine Arbeit über das später nach ihm benannte Krankheitsbild des M. Addison. Das Krankheitsbild ist geprägt durch Adynamie und eine schnelle, vorzeitige körperliche Ermüdbarkeit. Durch den Ausfall der Nebennierenrindenhormone kommt es, neben Störungen im Elektrolytstoffwechsel, zu einer Hypoglykämieanfälligkeit durch Regulationsstörungen im Kohlenhydratstoffwechsel. Sie ist besonders ausgeprägt in Belastungssituationen wie Hunger oder Muskelarbeit.

Erste Hinweise über eine Regulationsstörung an der Muskulatur erbrachten Untersuchungen von D.J.Ingle. Zwischen 1935 und 1955 untersuchte D.J.Ingle die Arbeitsfähigkeit von Ratten in Langzeitversuchen (58-85). In diesen "work performance-Tests" verglich er die Arbeitsleistung von Normaltieren mit der von adrenalektomierten Tieren ohne und mit Substitution durch verschiedene Corticoide. Die Versuche zeigten, daß die momentane Arbeitsfähigkeit von adrenalektomierten Tieren nicht auffallend vermindert ist, daß diese Tiere jedoch im Langzeitversuch über mehrere Tage bedeutend früher erschöpfen als Normaltiere. Glucoseinfusionen erhöhten zwar die Arbeitsleistung der adrenalektomierten Ratten kurzfristig, stellten aber die normale Arbeitsleistung nicht her. Die vorzeitige Erschöpfung konnte dagegen durch Substitution mit verschiedenen Nebennierenrindenhormonen, darunter auch Corticosteron, das Glucocorticoid der Ratte, kurz vor dem Arbeitsversuch hinausgeschoben werden. Damit war erstmals ein experimenteller Hinweis auf die Bedeutung der Glucocorticoide für eine normale Muskelfunktion gegeben.

Von D.J.Ingle wurden allerdings keine näheren Untersuchungen des Muskelstoffwechsels zur Klärung der in den Arbeitsversuchen festgestellten Phänomene durchgeführt.

An dieser Situation hat sich bisher wenig geändert. Systematische in vitro-Untersuchungen des Muskelstoffwechsels unter Arbeitsbelastung an adrenalektomierten Tieren stehen noch aus. Eine Übersicht über die wenigen verfügbaren, teils widersprüchlichen Daten zur Glucocorticoidwirkung auf die arbeitende Muskulatur gibt E.Ramey (112).

Die Beobachtung, daß Glucocorticoide den Glucosespiegel und das Leberglykogendepot erhöhen, richtete das Forschungsinteresse zunächst vorwiegend auf den Stoffwechsel der Leber und seine Veränderungen nach Glucocorticoidapplikation (29,51,126). Die Untersuchungen zeigten aber bald, daß die Glucocorticoide beide Seiten des Regelkreises "Leber - periphere Körpergewebe" beeinflussen (51,94,125). In diesem Regelkreis spielt das Organ Muskulatur eine erhebliche Rolle, zum einen als größtes Verbrauchsorgan des Organismus, zum anderen als Reservoir und Lieferant von Substraten für die Gluconeogenese der Leber, unter denen Lactat und Alanin hervorzuheben sind. Zwei wesentliche hormonelle Zügel zur Einstellung dieses Regelkreises auf verschiedene Stoffwechselsituationen sind die Glucocorticoide und das Insulin (3o,55,11o,113).

Als ein zur Untersuchung des Muskelstoffwechsels besonders aussagekräftiges Versuchsmodell, das in vivo-Verhältnissen weitgehend entspricht, erwies sich der isoliert perfundierte Hinterkörper der Ratte (1o,87,92,114).

Dieses Modell wurde seit einigen Jahren in unserem Institut zur Untersuchung des Ruhestoffwechsels der Muskulatur erfolgreich eingesetzt.
Schwerpunktmäßig wurden Einflüsse von Glucocorticoiden und Insulin an Normaltieren und an adrenalektomierten Tieren untersucht (92,128,134,135).
Besondere Beachtung fand dabei der hemmende Effekt der Glucocorticoide auf die Glucoseutilisation und die Bedeutung dieser Hormone für die gesteigerte Alaninbildung durch die Muskulatur.

In der vorliegenden Arbeit sollen nun die Veränderungen des Glucosestoffwechsels und der Alaninfreisetzung während der drei typischen funktionellen Zustände der Muskulatur - Ruhe, Arbeit, Erholung - am isoliert perfundierten Hinterkörper der Ratte dargestellt und diskutiert werden.
Die Schwerpunkte der Untersuchung liegen dabei auf der Gegenüberstellung des Arbeitsstoffwechsels von normalen und adrenalektomierten Ratten und auf den durch Glucocorticoide und Insulin hervorgerufenen Effekten.

2. Einteilung der Versuchsreihen

Die Versuchsreihen wurden in zwei Hauptgruppen unterteilt. In der ersten Gruppe wurden die Tiere ohne Insulinzusatz zum Medium perfundiert, in der zweiten mit Insulinzusatz. Bei Perfusionen mit Insulinzusatz wurde das Hormon dem Perfusionsmedium in einer Menge von o,5 mU/ml Perfusat 5 Minuten vor Perfusionsbeginn zugesetzt.
Die Hauptgruppen untergliederten sich weiter in drei Reihen:

a) Versuche mit Normaltieren (NORM),
b) Versuche mit adrenalektomierten Tieren (ADX),
c) Versuche mit glucocorticoidvorbehandelten adrenalektomierten Tieren (ADX + B).

Die Glucocorticoidvorbehandlung bestand in einer Applikation von 5 mg/kg Körpergewicht Betamethason i.p. 3,5 Std. vor Perfusionsbeginn.

Der Perfusionsablauf (6o Minuten) gliederte sich in drei Phasen:

a) Ruhephase (o. - 2o. Minute),
b) Arbeitsphase (2o. - 4o. Minute),
c) Erholungsphase (4o. - 6o. Minute).

Den zeitlichen Ablauf gibt Abbildung 1 wieder.

Abb.: 1

In der Arbeitsphase wurde Muskelarbeit ausgelöst durch Elektrostimulation beider Nervi ischiadici mit einer Wechselspannung von 5 Hz, 1 ms und 1,5 V - 3,o V. Gewichte (12g) an den Hinterpfoten dienten dabei als zusätzliche Belastung. Da eine genaue Messung der Arbeitsbelastung an unserem Versuchsmodell schwierig ist, wurde die Stärke der Ausschläge sowohl von Versuch zu Versuch als auch über die Arbeitsphase hin durch die visuelle Beobachtung und dementsprechende Nachregulierung der Stimulationsintensität gleich groß gehalten.

3. Material und Methodik

3.1. Versuchstiere

Für die Versuche wurden männliche Wistar-Ratten (Versuchstierhaltung der Universität Düsseldorf) verwandt, deren Körpergewicht zwischen 165 g und 205 g lag. Die Tiere erhielten die Zuchtdiät ALTROMIN 1314 (Altromin GmbH, 4937 Lage). 24 Std. vor Perfusion wurde den Tieren das Futter entzogen. Trinkwasser, das bei adrenalektomierten Tieren mit Kochsalz (9g/l) angereichert war, wurde bis zum Versuch ad libitum gegeben.

Die beidseitige Adrenalektomie wurde 5 - 7 Tage vor dem Perfusionszeitpunkt durchgeführt.

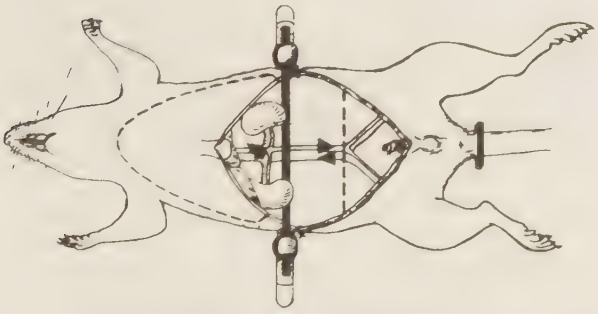
3.2. Präparation der Versuchstiere

Die Operation erfolgte nach schon in früheren Arbeiten geschilderter Methodik (Lo,82,84). Präoperativ wurden die Tiere heparinisiert (1000 I.E. Heparin) und anschließend narkotisiert (50 mg/kg Körpergewicht Evipan®-Natrium).

Zu Beginn der Operation werden beidseitig die Nervi ischiadici in Höhe des Trochanter major freigelegt und dort die Elektroden für die Stimulation angelegt. Danach erfolgt die Exsizeration des Tieres. Durch die Entfernung der vorderen Thoraxwand wird das Tier getötet und gleichzeitig Platz für die sich anschließende Kanülierung der Aorta und Vena cava geschaffen. Zur Vermeidung von Perfusatverlusten in den oberen Körperabschnitt und zur Verhinderung störender nervaler Einflüsse über das Rückenmark wird der Tierkörper in Höhe der unteren Rippenbögen mit Hilfe einer kleinen Stahlsäge komartiert (Lo,71).

Nach Durchlauf von 7o ml Perfusionsmedium, die anschließend verworfen werden (Vorlauf), wird das Präparat an das Perfusionssystem angeschlossen. Nach einer zehnminütigen Äquilibrierungsphase wird die erste Perfusatprobe dem System entnommen ("Null-Zeitpunkt" der Perfusion).

Abb.: 2 Modell des isolierten Hinterkörpers. Das perfundierte Gebiet liegt unterhalb der gestrichelten Linie. Die Pfeile markieren die arterielle und venöse Kanülenlage.



3.3. Perfusionsmedium

Das Perfusionsmedium ist ein standardisierter, semisynthetischer Blutersatz auf der Basis von Krebs-Ringer-Bicarbonat-Puffer mit Rinderserumalbumin (4o g/l) als onkotischer Substanz und Rindererythrozyten (1oo g/l) als Sauerstoffträger (Tab.1). Mit Natriumhydrogencarbonat wird der primär zu messende pH-Wert von pH 7,15 des Perfusats auf einen physiologischen pH-Wert von pH 7,4o eingestellt.

Tab.: 1 Zusammensetzung und Vorbereitung des semisynthetischen Mediums für Organperfusionen

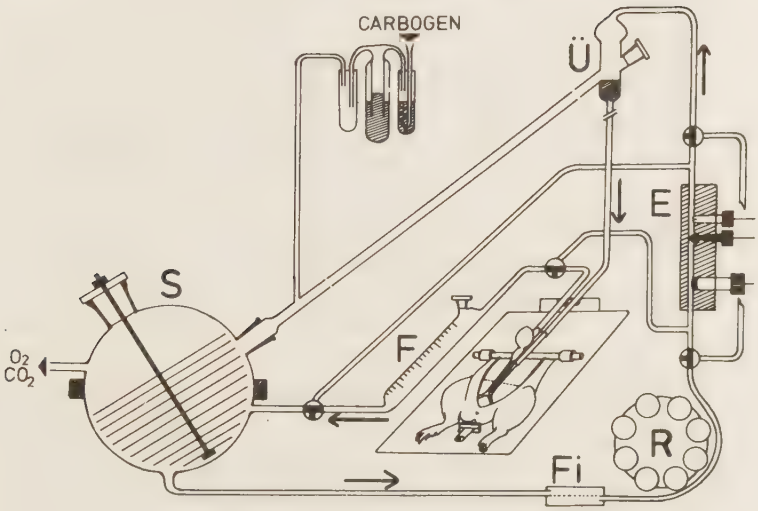
SEMI-SYNTHETISCHER BLUTERSATZ FÜR ORGANPERFUSIONEN

Bestandteile	Konzentrationen	Präparate und Art der Vorbereitung
KREBS-RINGER-Bicarbonat-Puffer, pH ~7.38 (KRB-Puffer)	mVal/l K^+ 5.94 Na^+ 143.52 Ca^{++} 5.08 Mg^{++} 2.10 Cl^- 130.70 $H_2PO_4^-$ 1.19 HCO_3^- 24.76	15-minütige Begasung mit CARBOGEN (95% O_2 / 5% CO_2)
Rindererythrocyten als Hämoglobinträger	10 g/100 ml Hb Hämatokrit ~28 %	1 - 2 Tage alte Rindererythrocyten: zweimal mit 0.9%iger NaCl-Lösung, zweimal mit KRB-Puffer gewaschen
Rinderserum-Albumin	4 g/100 ml	COHN Fraction V - PENTEX/MILES: in KRB-Puffer gelöst - zweimal 24 Std. gegen KRB-Puffer dialysiert
Heparin	5000 USPE/100 ml	LIQUEMIN 5000 - HOFFMANN-LA ROCHE
D-(+)-Glucose	11 mM	α-D-Glucose p.A. - SERVA 22700
Pyruvat-Na	0.15 mM	MERCK 6619
L-(+)-Lactat	0.7 - 1.5 mM	aus den Erythrocyten

3.4. Perfusionssystem und Perfusionsablauf

Das System, dessen prinzipiellen Aufbau Abbildung 3 zeigt, fand schon bei früheren Arbeiten des Institutes Anwendung. Die Perfusionsapparatur ist in einer Kammer untergebracht, die auf einer konstanten Temperatur von 37°C gehalten wird. Es befinden sich 100 ml rezirkulierendes Medium im System, die im Scheibenoxygenator mit einem angefeuchteten Gemisch aus 95% Sauerstoff und 5% Kohlendioxid äquilibriert werden. Das Überlaufgefäß ist in einer Höhe angebracht, die einen kontinuierlichen Druck von 80 mmHg in der Aorta gewährleistet. Für das Medium stellt das System einen geschlossenen Kreislauf dar.

Abb.: 3 Aufbau des Perfusionssystems



Die Pfeile geben die Flußrichtung an.

E : Durchflußelektroden (pH ; pO_2)

F : Flowmeter zur diskontinuierlichen Durchflußmessung

Fi : Filter

R : Rollerpumpe

S : Scheibenoxygenator

Ü : Überlaufgefäß

In einem Abstand von jeweils 2o Minuten wurden Perfusionsproben aus dem System entnommen. Am Ende der Perfusion wurden die beiden Mm. gastrocnemii im Frierstoppverfahren für die Analyse der Muskelmetabolite gewonnen. Die Extraktion der Metabolite erfolgte nach Pulverisierung des Muskels mit o,6 M $HClO_4$.

3.5. Analysenmethodik

Es wurde mit Standardverfahren gearbeitet:

Glucose : GOD-Perid-Methode (144)
Pyruvat : UV-Test mit LDH/NADH (145)
Lactat : UV-Test mit LDH/NAD^+ (146)
Alanin : UV-Test mit Alanindehydrogenase/NAD^+ (147)
Glykogen : nach Äthanolfällung unter LiCl-Zusatz mit der Anthronmethode (148)
O_2-Gehalt : elektrochemisch mit einem Gerät der LEXINGTON Instruments, USA (LEX-O_2-CON),(143)
Insulin : RIA, PHADEBAS Insulin-Test*

3.6. Pharmaka

a) Betamethason (CELESTAN^R solubile, Byk Essex,München),
b) Hexobarbital (EVIPAN^R-Na, Bayer AG, Leverkusen),
c) Heparin (LIQUEMIN^R, Hoffmann-La Roche AG,Grenzach),
d) Alt-Insulin (Insulin Novo ACTRAPID^R,
Novo Industrie GmbH Pharmaceutika, Mainz)

3.7. Statistik

Die Versuchsergebnisse wurden mit dem t-Test nach Student ausgewertet. Als Kriterium für das Signifikanzniveau galt $2p < 0{,}05$ (149).

* für die Insulinbestimmung danken wir Herrn Prof.Dr.D.Grüneklee, Diabetesforschungsinstitut der Universität Düsseldorf

4. Ergebnisse

4.1. Kontrollparameter

Die Werte der Kontrollparameter (arterieller pH-Wert, arterieller und venöser Sauerstoffgehalt, Durchfluß, prozentualer Wassergehalt der Muskulatur) für die einzelnen Perfusionsreihen sind in den Tabellen 2 - 5 wiedergegeben.
Die Werte liegen in einem Bereich, der, wie in früheren Arbeiten des Institutes beschrieben wurde (92,128, 135), die Intaktheit des Präparates anzeigt.
Während der Perfusionen traten keine Ödeme der Hinterpfoten auf. Unter Stimulation sinkt der pH-Wert durch die starke Lactatproduktion auf durchschnittlich 7,25 ab.
Das leichte, aber unkritische Absinken des arteriellen Sauerstoffgehaltes wird verursacht durch eine abnehmende Oxygenatorfüllung, die im Laufe der Perfusion durch die Entnahme der Proben verursacht wird.

Tab.: 2

arterielle pH-Werte:

			Ruhe	Arbeit	Erholung	
Reihe	N		0′	20′	40′	60′
NORM	9	$\bar{x}$	7,362	7,371	7,200	7,224
		S_E	±0,049	±0,037	±0,043	±0,053
		S_{EM}	±0,016	±0,012	±0,014	±0,018
NORM mit Insulin	5	$\bar{x}$	7,399	7,395	7,232	7,256
		S_E	±0,061	±0,064	±0,075	±0,076
		S_{EM}	±0,027	±0,029	±0,034	±0,034
ADX	13	$\bar{x}$	7,336	7,354	7,231	7,226
		S_E	±0,034	±0,035	±0,049	±0,049
		S_{EM}	±0,010	±0,010	±0,014	±0,015
ADX mit Beta.	10	$\bar{x}$	7,380	7,399	7,255	7,268
		S_E	±0,033	±0,040	±0,038	±0,038
		S_{EM}	±0,011	±0,013	±0,013	±0,013
ADX mit Insulin	7	$\bar{x}$	7,381	7,366	7,232	7,222
		S_E	±0,049	±0,053	±0,070	±0,069
		S_{EM}	±0,019	±0,020	±0,026	±0,026
ADX mit Beta., Insulin	6	$\bar{x}$	7,386	7,371	7,212	7,207
		S_E	±0,027	±0,026	±0,022	±0,064
		S_{EM}	±0,011	±0,011	±0,009	±0,026

Tab.: 3

Sauerstoffgehalt (ml O_2 / 1oo ml Blut):

			Ruhe o.-2o.Min.		Arbeit 2o.-4o.Min.		Erholung 4o.-6o.Min.	
Reihe	N		art.	ven.	art.	ven.	art.	ven.
NORM	9	$\bar{x}$	13,6	1o,7	13,o	7,9	13,o	9,8
		S_E	± o,4	± o,5	± o,5	± o,9	± o,6	± o,6
		S_{EM}	± o,1	± o,2	± o,2	± o,3	± o,2	± o,2
Norm mit Insulin	5	$\bar{x}$	13,3	9,9	11,8	7,1	12,o	9,2
		S_E	± o,8	± o,6	± 1,3	± o,6	± 1,2	± 1,o
		S_{EM}	± o,3	± o,3	± o,6	± o,3	± o,5	± o,5
ADX	8	$\bar{x}$	13,6	1o,8	12,5	8,4	12,7	9,8
		S_E	± o,7	± o,7	± o,7	± o,3	± o,9	± o,5
		S_{EM}	± o,2	± o,2	± o,3	± o,1	± o,3	± o,2
ADX mit Beta.	8	$\bar{x}$	13,7	11,1	12,5	8,3	12,6	1o,1
		S_E	± o,5	± o,6	± o,7	± o,9	± o,6	± o,7
		S_{EM}	± o,2	± o,2	± o,3	± o,3	± o,2	± o,2
ADX mit Insulin	6	$\bar{x}$	13,7	1o,7	12,4	7,8	12,9	9,8
		S_E	± o,5	± o,6	± o,5	± o,5	± o,4	± o,4
		S_{EM}	± o,2	± o,2	± o,2	± o,2	± o,1	± o,2
ADX mit Beta., Insulin	5	$\bar{x}$	13,5	1o,6	12,1	7,6	12,1	9,4
		S_E	± o,4	± o,7	± o,5	± o,9	± o,4	± o,5
		S_{EM}	± o,2	± o,3	± o,2	± o,4	± o,2	± o,2

Tab.: 4

Durchfluß (ml/min):

Reihe	N		Ruhe 0′	Arbeit 2o′	Erholung 4o′	6o′
Norm	9	$\bar{x}$	15,7	13,1	14,8	13,4
		S_E	± 1,8	± 1,6	± 1,3	± 2,o
		S_{EM}	± o,6	± o,5	± o,4	± o,7
NORM mit Insulin	5	$\bar{x}$	16,6	15,6	16,2	16,2
		S_E	± 2,7	± 2,5	± 1,9	± 1,8
		S_{EM}	± 1,2	± 1,1	± o,9	± o,8
ADX	13	$\bar{x}$	15,2	13,9	13,7	12,7
		S_E	± 2,o	± 1,8	± 1,8	± 2,3
		S_{EM}	± o,6	± o,5	± o,5	± o,6
ADX mit Beta.	1o	$\bar{x}$	15,4	14,5	15,7	15,2
		S_E	± o,8	± 1,3	± 1,1	± 1,4
		S_{EM}	± o,3	± o,4	± o,4	± o,4
ADX mit Insulin	7	$\bar{x}$	16,4	14,4	13,3	13,1
		S_E	± 2,3	± 2,3	± 3,5	± 2,7
		S_{EM}	± o,9	± o,9	± 1,3	± 1,o
ADX mit Beta., Insulin	6	$\bar{x}$	15,6	15,5	15,9	15,4
		S_E	± 1,5	± o,7	± 1,6	± 1,2
		S_{EM}	± o,6	± o,3	± o,6	± o,5

Tab.: 5

Trockengewichte (in % FG):

Reihe	N		Trockengewicht
NORM	9	$\bar{x}$	24,8o
		S_E	± 2,18
		S_{EM}	± o,73
NORM mit Insulin	5	$\bar{x}$	24,52
		S_E	± 1,16
		S_{EM}	± o,52
ADX	13	$\bar{x}$	24,4o
		S_E	± 1,6o
		S_{EM}	± o,44
ADX mit Beta.	9	$\bar{x}$	25,61
		S_E	± 1,43
		S_{EM}	± o,45
ADX mit Insulin	7	$\bar{x}$	22,82
		S_E	± 2,36
		S_{EM}	± o,8o
ADX mit Beta., Insulin	6	$\bar{x}$	24,65
		S_E	± o,47
		S_{EM}	± o,19

4.2. Glucose

Die Werte sind in Abbildung 4 und Tabelle 6 wiedergegeben.

4.2.1. Ruhephase (o.-2o. Min.)

Die basalen Glucoseaufnahmeraten liegen bei den Versuchsreihen ohne Insulinzusatz bei 38 - 45 µMol/3og Muskel in 2o Minuten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Reihen ergibt sich nicht. Lediglich betamethasonvorbehandelte adrenalektomierte Tiere liegen mit ihren Aufnahmeraten etwas niedriger als die entsprechenden adrenalektomierten Kontrolltiere.

Unter Insulinzusatz wird die Glucoseaufnahme bei Normaltieren um 9o µMol/3og Muskel und bei adrenalektomierten Tieren um 6o µMol/3og Muskel gesteigert; der resultierende Unterschied zwischen Normaltieren und adrenalektomierten Tieren ist jedoch nicht signifikant.

4.2.2. Arbeitsphase (2o.-4o. Min.)

Unter Muskelarbeit ergibt sich bei Versuchsreihen ohne Insulinzusatz eine hochsignifikante Steigerung der Glucoseaufnahme ($p < o,oo1$) in diesen 2o Minuten um 76 µMol/3og Muskel bei Normaltieren und um 5o µMol/3og Muskel bei adrenalektomierten Tieren. Auch in dieser Phase ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Normaltieren und adrenalektomierten Kontrolltieren ohne Insulinzusatz. Lediglich betamethasonvorbehandelte adrenalektomierte Tiere liegen wiederum etwas niedriger mit ihren Aufnahmeraten als die adrenalektomierten Vergleichstiere.

In Versuchsreihen mit Insulinzusatz zum Perfusat ist im Vergleich zu Reihen ohne Insulinzusatz eine hochsignifikante Steigerung der Glucoseaufnahme zu beobachten ($p < o,oo5$).

Wie in der vorhergehenden Phase haben adrenalektomierte Tiere unter Insulinzusatz eine niedrigere Glucoseaufnahmerate als die entsprechenden Normaltiere; der sich ergebende Unterschied ist im Gegensatz zur ersten Phase hochsignifikant ($p < 0{,}005$).
Unter Insulinzusatz tendieren betamethasonvorbehandelte adrenalektomierte Tiere zu höheren Aufnahmeraten als die nicht vorbehandelten adrenalektomierten Kontrolltiere.

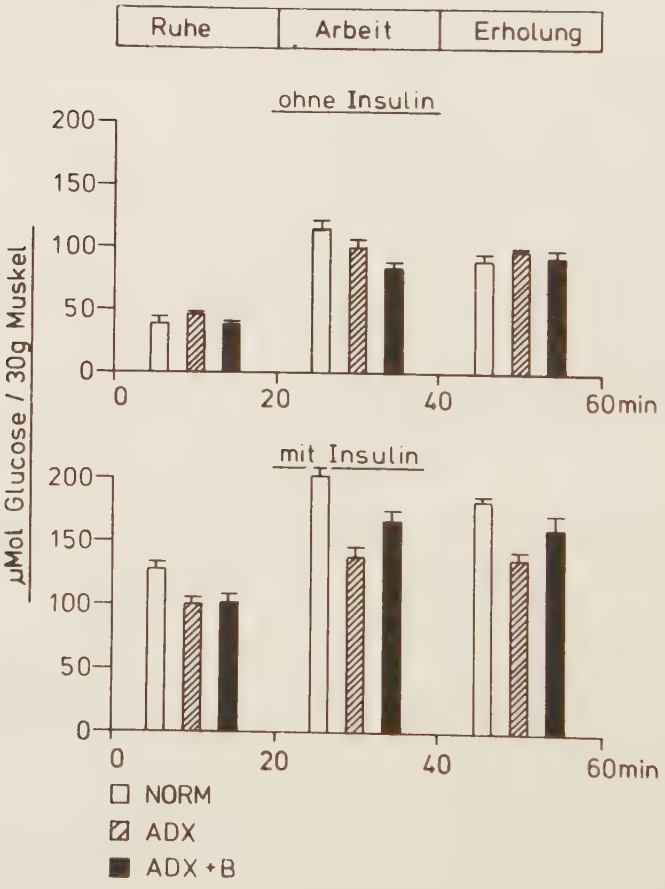
4.2.3. Erholungsphase (40.-60. Min.)

In den letzten 20 Minuten verbleiben die Glucoseaufnahmeraten aller Versuchsreihen fast auf dem Niveau der vorangegangenen Arbeitsphase.
Wiederum ergibt sich für Versuchstiere ohne Insulinzusatz kein signifikanter Unterschied zwischen Normaltieren und adrenalektomierten Kontrolltieren.
Betamethasonvorbehandelte adrenalektomierte Tiere liegen wiederum etwas niedriger in ihren Glucoseaufnahmeraten als die adrenalektomierten Vergleichstiere.

Auch in dieser Phase zeigen die Versuchsreihen mit Insulinzusatz zum Perfusat im Vergleich zu den Reihen ohne Insulinzusatz eine hochsignifikant höhere Glucoseaufnahme ($p < 0{,}001$).
Wie in beiden vorhergehenden Phasen haben adrenalektomierte Tiere unter Insulinzusatz eine niedrigere Glucoseaufnahmerate als Normaltiere; der sich ergebende Unterschied ist wie in der Arbeitsphase signifikant ($p < 0{,}02$).
Unter Insulinzusatz tendieren betamethasonvorbehandelte adrenalektomierte Tiere wiederum zu höheren Aufnahmeraten als die nicht vorbehandelten adrenalektomierten Kontrolltiere.

Abb.: 4

Glucoseaufnahme durch die Hinterkörpermuskulatur in den drei Perfusionsphasen.
Werte angegeben als : $\bar{x} \pm s_{EM}$.



Tab.: 6

Glucoseaufnahme (µMol/3og Muskel/2o min):

Reihe	N		Ruhe o.-2o.Min.	Arbeit 2o.-4o.Min.	Erholung 4o.-6o.Min.
NORM	9	$\bar{x}$	- 37,85	-114,2o	- 89,45
		S_E	± 16,47	± 2o,64	± 15,53
		S_{EM}	± 5,49	± 6,9o	± 5,17
NORM mit Insulin	5	$\bar{x}$	-127,64	-2o3,63	-183,33
		S_E	± 23,27	± 25,49	± 8,57
		S_{EM}	± 6,72	± 11,4o	± 3,83
ADX	13	$\bar{x}$	- 45,5o	- 99,11	- 95,85
		S_E	± 7,65	± 24,92	± 15,69
		S_{EM}	± 2,12	± 6,91	± 4,35
ADX mit Beta.	1o	$\bar{x}$	- 36,94	- 82,69	- 91,29
		S_E	± 8,7o	± 16,73	± 23,11
		S_{EM}	± 2,75	± 5,29	± 7,31
ADX mit Insulin	7	$\bar{x}$	-1oo,46	-139,15	-137,75
		S_E	± 2o,oo	± 21,77	± 14,78
		S_{EM}	± 5,77	± 8,23	± 5,59
ADX mit Beta., Insulin	6	$\bar{x}$	-1o1,39	-167,39	-161,45
		S_E	± 25,8o	± 2o,19	± 27,51
		S_{EM}	± 7,78	± 8,24	± 11,23

4.3. Pyruvat

Die Werte sind in Abbildung 5 und Tabelle 7 wiedergegeben.

4.3.1. Ruhephase (o.-2o. Min.)

Am Ende der ersten 2o Minuten ergibt sich für alle Reihen weder eine signifikante Aufnahme noch eine signifikante Freisetzung von Pyruvat. Die Werte schwanken zwischen einer Aufnahme von 1,5 µMol/3og Muskel und einer Freisetzung von 1,5 µMol/3og Muskel in diesen 2o Minuten.

4.3.2. Arbeitsphase (2o.-4o. Min.)

Unter Muskelarbeit erfolgt in allen Versuchsreihen eine signifikante Pyruvatfreisetzung.
In dieser Phase zeigen die Versuchsreihen mit Insulinzusatz zum Perfusat im Vergleich zu den Reihen ohne Insulinzusatz eine signifikant höhere Pyruvatfreisetzung ($p < o,o2$).
Unter Insulinzusatz haben adrenalektomierte Tiere eine signifikant niedrigere Freisetzungsrate als die entsprechende Kontrollreihe mit Normaltieren.
Sowohl mit als auch ohne Insulinzusatz zum Medium haben betamethasonvorbehandelte adrenalektomierte Tiere in dieser Phase signifikant höhere Pyruvatfreisetzungsraten als die adrenalektomierten Kontrolltiere ($p < o,o5$).

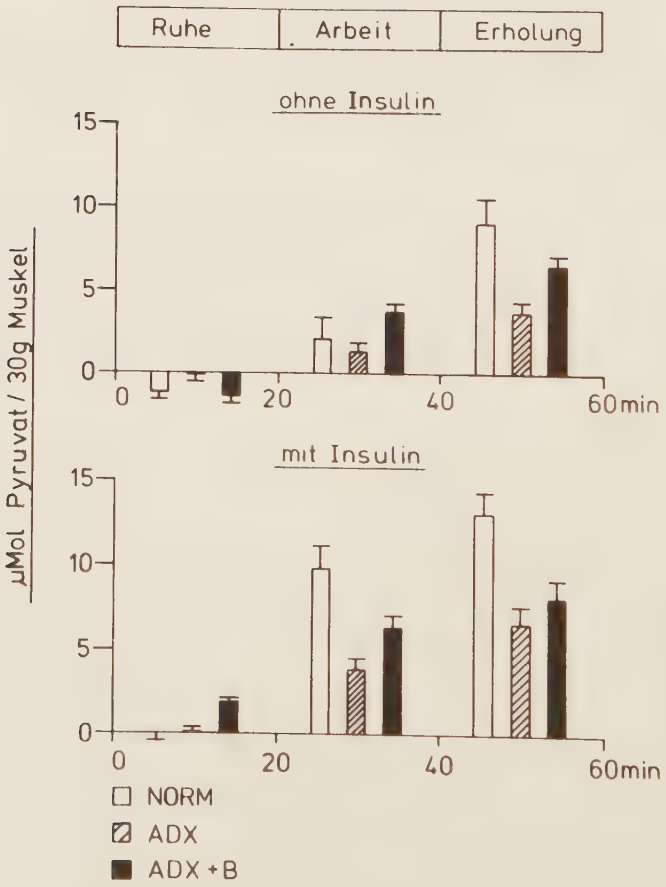
4.3.3. Erholungsphase (4o.-6o. Min.)

In den letzten 2o Minuten ergibt sich für alle Reihen eine weitere Steigerung der Pyruvatfreisetzung über das Niveau der Arbeitsphase hinaus.
Auch in dieser Phase zeigen die Versuchsreihen mit Insulinzusatz zum Medium im Vergleich zu den Reihen ohne Insulinzusatz eine signifikant höhere Pyruvatfreisetzung ($p < o,o2$).

Sowohl mit als auch ohne Insulinzusatz zum Perfusat haben adrenalektomierte Tiere eine hochsignifikant niedrigere Pyruvatfreisetzung als die entsprechenden Kontrollreihen mit Normaltieren ($p < 0{,}005$).
Wie in der Arbeitsphase, so ergibt sich auch in dieser Phase für betamethasonvorbehandelte adrenalektomierte Tiere eine höhere Pyruvatfreisetzungsrate als für die adrenalektomierten Kontrolltiere ($p < 0{,}005$).
Ein gleichgerichteter Effekt ist auch für betamethason-vorbehandelte adrenalektomierte Tiere unter Insulin-zusatz zum Perfusat nachweisbar.

Abb.: 5

Pyruvatfreisetzung durch die Hinterkörpermuskulatur in den drei Perfusionsphasen.
Werte angegeben als : $\bar{x} \pm s_{EM}$.



Tab.: 7

Pyruvatfreisetzung (µMol/3oo Muskel/2o min):

Reihe	N		Ruhe o.-2o.Min.	Arbeit 2o.-4o.Min.	Erholung 4o.-6o.Min.
NORM	9	$\bar{x}$	- 1,36o	+ 2,o3o	+ 9,1oo
		S_E	± 1,44o	± 3,89o	± 2,85o
		S_{EM}	± o,48o	± 1,3oo	± o,95o
NORM mit Insulin	5	$\bar{x}$	- o,o26	+ 9,798	+13,132
		S_E	± 1,334	± 3,ooo	± 2,742
		S_{EM}	± o,385	± 1,342	± 1,226
ADX	12	$\bar{x}$	- o,238	+ 1,339	+ 3,636
		S_E	± 1,43o	± 1,776	± 2,o89
		S_{EM}	± o,413	± o,513	± o,6o3
ADX mit Beta.	1o	$\bar{x}$	- 1,471	+ 3,711	+ 6,455
		S_E	± 1,316	± 1,577	± 1,932
		S_{EM}	± o,416	± o,499	± o,611
ADX mit Insulin	7	$\bar{x}$	+ o,15o	+ 3,875	+ 6,624
		S_E	± 1,129	± 1,659	± 2,61o
		S_{EM}	± o,326	± o,627	± o,986
ADX mit Beta., Insulin	6	$\bar{x}$	+ 1,874	+ 6,3o6	+ 8,1o8
		S_E	± o,9o8	± 1,924	± 2,658
		S_{EM}	± o,274	± o,786	± 1,o85

4.4. Lactat

Die Werte sind in Abbildung 6 und Tabelle 8 wiedergegeben.

4.4.1. Ruhephase (0.-20. Min.)

Die basalen Lactatfreisetzungsraten des Hinterkörperpräparates liegen bei 25 - 38 µMol/30g Muskel in 20 Minuten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Reihen ergibt sich nicht.

4.4.2. Arbeitsphase (20.-40. Min.)

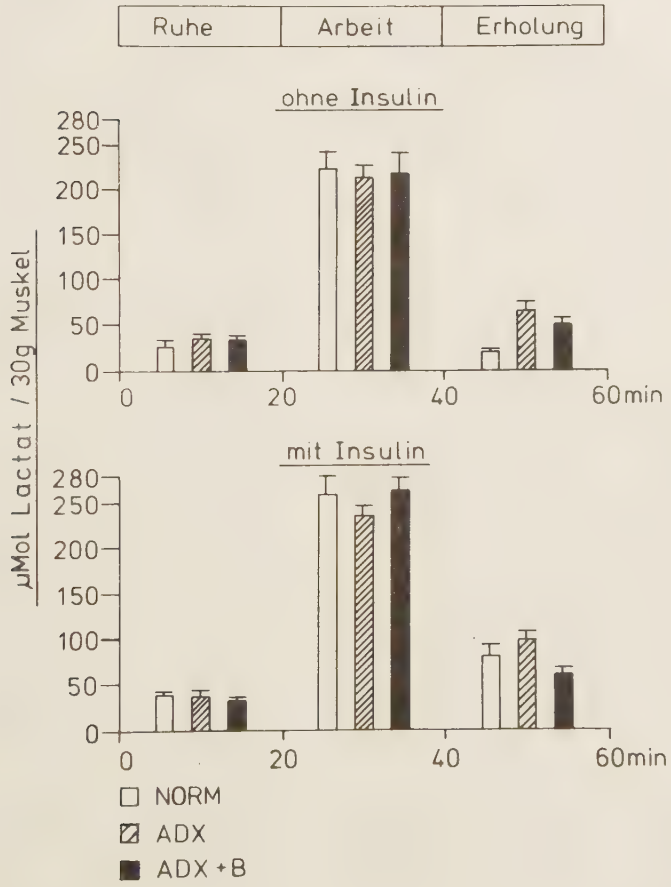
Unter Muskelarbeit ergibt sich für alle Versuchsreihen eine hochsignifikante Steigerung der Lactatfreisetzung ($p < 0{,}001$) um 180 - 230 µMol/30g Muskel. Auch in dieser Perfusionsphase sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsreihen nicht signifikant.

4.4.3. Erholungsphase (40.-60. Min.)

In der Erholungsphase geht die Lactatfreisetzung in allen Versuchsreihen erheblich zurück.
Die niedrigsten Werte sind bei Normaltieren ohne Insulinzusatz zum Perfusat zu messen, die mit einer Freisetzungsrate von 20 µMol/30g Muskel hochsignifikant niedriger liegen als die übrigen Versuchsreihen.
Die Unterschiede zwischen den restlichen Versuchsreihen sind nicht signifikant.

Abb.: 6

Lactatfreisetzung durch die Hinterkörpermuskulatur in den drei Perfusionsphasen.
Werte angegeben als : $\bar{x} \pm s_{EM}$.



Tab.: 8

Lactatfreisetzung (µMol/3og Muskel/2o min):

Reihe	N		Ruhe o.-2o.Min.	Arbeit 2o.-4o.Min.	Erholung 4o.-6o.Min.
NORM	9	$\bar{x}$	25,34	224,18	18,32
		S_E	± 2o,43	± 48,55	± 11,88
		S_{EM}	± 6,81	± 16,18	± 3.96
NORM mit Insulin	5	$\bar{x}$	38,o9	258,98	79,35
		S_E	± 14,91	± 44,58	± 32,o2
		S_{EM}	± 4,31	± 19,94	± 14,32
ADX	13	$\bar{x}$	33,75	214,93	64,84
		S_E	± 16,75	± 5o,87	± 36,95
		S_{EM}	± 4,65	± 14,11	± 1o,25
ADX mit Beta.	1o	$\bar{x}$	33,16	218,73	49,56
		S_E	± 13,oo	± 75,o5	± 24,92
		S_{EM}	± 4,11	± 23,73	± 7,88
ADX mit Insulin	7	$\bar{x}$	36,82	235,73	97,95
		S_E	± 21,61	± 29,6o	± 51,76
		S_{EM}	± 6,24	± 11,19	± 19,56
ADX mit Beta., Insulin	6	$\bar{x}$	33,32	263,14	59,68
		S_E	± 9,18	± 35,91	± 21,59
		S_{EM}	± 2,77	± 14,66	± 8,81

4.5. Alanin

Die Werte sind in Abbildung 7 und Tabelle 9 wiedergegeben.

4.5.1 Ruhephase (o.-2o. Min.)

In der Ruhephase liegen adrenalektomierte Tiere mit ihrer Freisetzungsrate von 8,1 µMol/3og Muskel hochsignifikant niedriger im Vergleich zu Normaltieren mit 1o,6 µMol/3og Muskel und zu betamethasonvorbehandelten adrenalektomierten Tieren mit 9,9 µMol/ 3og Muskel. Unter Insulinzusatz zum Perfusat zeigt sich eine Tendenz zu niedrigeren Alaninfreisetzungsraten, die jedoch nicht signifikant ausgeprägt ist.

4.5.2. Arbeitsphase (2o.-4o. Min.)

Allgemein liegen in dieser Phase die Alaninfreisetzungsraten niedriger als in den vorangegangenen 2o Minuten.
Ein signifikanter Unterschied zwischen Normaltieren (7,6 µMol/3og Muskel) und adrenalektomierten Tieren (7,o µMol/3og Muskel) ergibt sich nicht mehr. Betamethasonvorbehandelte adrenalektomierte Tiere zeigen in dieser Phase mit 8,3 µMol/3og Muskel die höchst Freisetzungsrate.
Unter Insulinzusatz zum Perfusat setzen Normaltiere und adrenalektomierte Tiere signifikant weniger Alanin frei als die Kontrolltiere ohne Insulinzusatz. Lediglich für betamethasonvorbehandelte adrenalektomierte Tiere ergibt sich kein Unterschied zwischen den Reihen mit und ohne Insulinzusatz zum Perfusat. Hieraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen betamethasonvorbehandelten adrenalektomierten Tieren und den adrenalektomierten Kontrolltieren ($p < o,o1$).

4.5.3. Erholungsphase (4o.-6o. Min.)

Wiederum liegen in dieser Phase die Alaninfreisetzungsraten niedriger als in den vorangegangenen 2o Minuten.

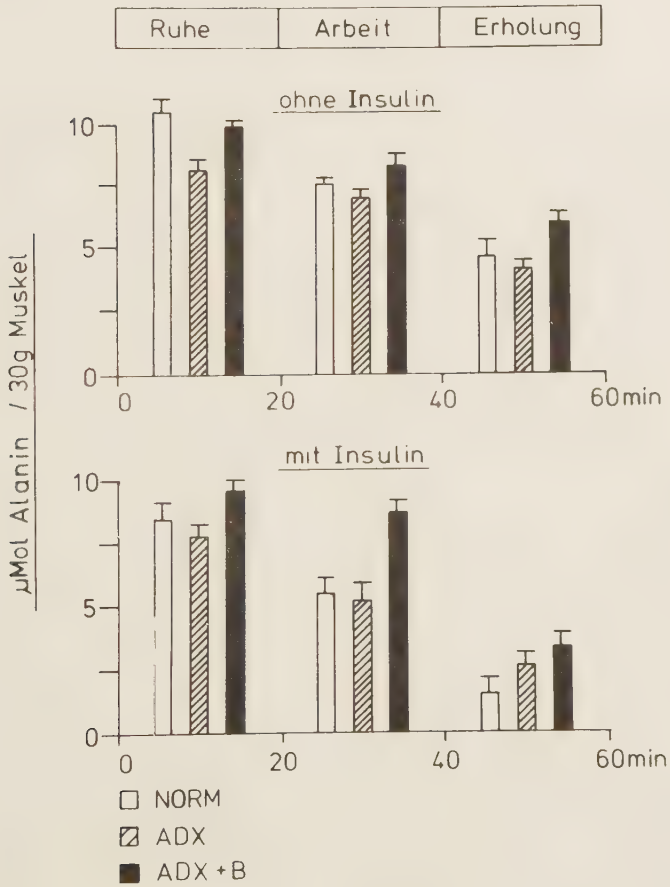
Ein signifikanter Unterschied zwischen Normaltieren (4,7 µMol/3og Muskel) und adrenalektomierten Tieren (4,2 µMol/3og Muskel) ergibt sich auch in dieser Phase nicht.

Dagegen liegen betamethasonvorbehandelte adrenalektomierte Tiere wie in der ersten Phase mit ihren Alaninfreisetzungsraten hochsignifikant höher als die adrenalektomierten Kontrolltiere ($p < 0{,}005$).

Unter Insulinzusatz zum Perfusat liegen alle Tiere signifikant niedriger mit ihren Freisetzungsraten als die Kontrolltiere ohne Insulinzusatz. Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Reihen unter Insulinzusatz ergibt sich nicht; es zeigt sich lediglich im Vergleich zu adrenalektomierten Kontrolltieren eine Tendenz zu erniedrigten Werten bei Normaltieren und anderseits zu erhöhten Freisetzungsraten bei betamethasonvorbehandelten adrenalektomierten Tieren.

Abb.: 7

Alaninfreisetzung durch die Hinterkörpermuskulatur in den drei Perfusionsphasen.
Werte angegeben als : $\bar{x} \pm s_{EM}$.



Tab.: 9

Alaninfreisetzung (µMol/3og Muskel/2o min):

Reihe	N		Ruhe o.-2o.Min.	Arbeit 2o.-4o.Min.	Erholung 4o.-6o.Min.
NORM	9	$\bar{x}$	1o,56	7,57	4,67
		S_E	± 1,83	± o,94	± 1,91
		S_{EM}	± o,61	± o,31	± o,64
NORM mit Insulin	5	$\bar{x}$	8,48	5,5o	1,53
		S_E	± 2,27	± 1,42	± 1,4o
		S_{EM}	± o,66	± o,64	± o,63
ADX	13	$\bar{x}$	8,14	7,o3	4,2o
		S_E	± 1,36	± 1,27	± 1,19
		S_{EM}	± o,38	± o,35	± o,33
ADX mit Beta.	1o	$\bar{x}$	9,91	8,26	6,o2
		S_E	± 1,17	± 1,73	± 1,27
		S_{EM}	± o,37	± o,55	± o,4o
ADX mit Insulin	7	$\bar{x}$	7,82	5,22	2,65
		S_E	± 1,81	± 1,87	± 1,35
		S_{EM}	± o,52	± o,71	± o,51
ADX mit Beta., Insulin	5	$\bar{x}$	9,58	8,67	3,37
		S_E	± 1,93	± 1,4o	± 1,42
		S_{EM}	± o,58	± o,57	± o,58

4.6. Sauerstoffverbrauch

Die Werte sind in Abbildung 8 und in Tabelle 1o wiedergegeben.

4.6.1. Ruhephase (o.-2o. Min.)

Der basale Sauerstoffverbrauch liegt bei den Versuchstieren ohne Insulinzusatz zum Perfusat bei 15,5 µMol/3og Muskel/min.
Ein signifikanter Unterschied zwischen Normaltieren und adrenalektomierten Tieren ergibt sich nicht.
Unter Insulinzusatz wird bei Normaltieren und adrenalektomierten Tieren der Sauerstoffverbrauch signifikant gesteigert ($p < o,o2$); bei diesen Versuchsreihen liegt der Sauerstoffverbrauch zwischen 19,o und 24,2 µMol/3og Muskel/min.
Normaltiere mit Insulinzusatz haben einen hochsignifikant höheren Sauerstoffverbrauch als die entsprechenden adrenalektomierten Kontrolltiere mit Insulinzusatz zum Perfusat ($p < o,oo1$).

4.6.2. Arbeitsphase (2o.-4o. Min.)

Unter Muskelarbeit erhöht sich der Sauerstoffverbrauch allgemein hochsignifikant. Es resultiert ein Sauerstoffverbrauch von 25,4 µMol/3og Muskel/min für Normaltiere, von 22,8 µMol/3og Muskel/min für adrenalektomierte Tiere und von 29,3 µMol/3og Muskel/min für betamethasonvorbehandelte adrenalektomierte Tiere.
Ein signifikanter Unterschied zwischen Normaltieren ohne Insulinzusatz und adrenalektomierten Tieren ohne Insulinzusatz ergibt sich nicht.
Betamethasonvorbehandelte adrenalektomierte Tiere ohne Insulinzusatz zum Perfusat liegen mit ihren Sauerstoffverbrauchswerten hochsignifikant höher als die adrenalektomierten Vergleichstiere; unter Insulinzusatz zum Perfusat ergibt sich nur eine gleichgerichtete Tendenz.

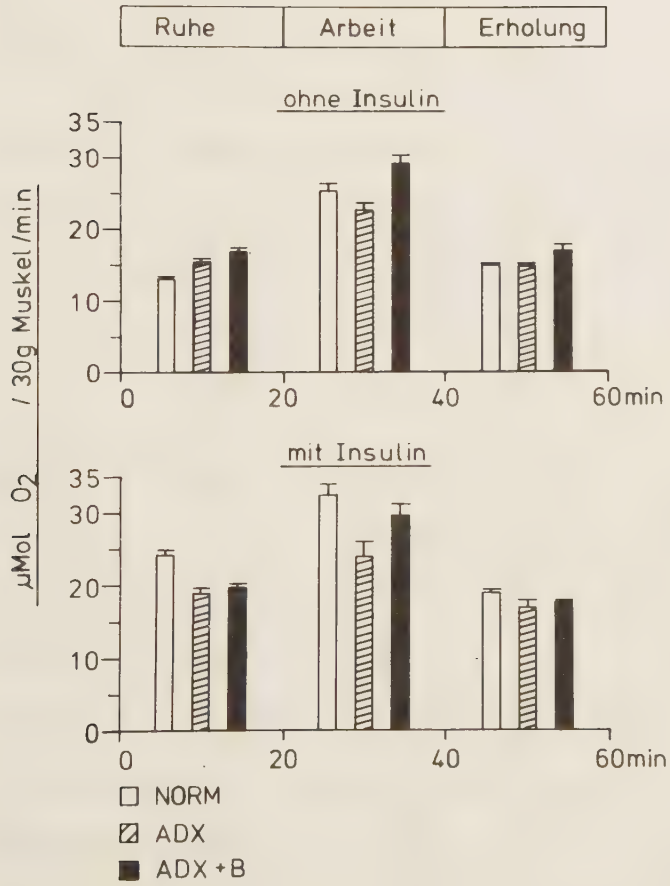
In dieser Phase zeigt sich unter Insulinzusatz nur bei Normaltieren ein signifikant höherer Verbrauch gegenüber den Kontrolltieren ohne Insulinzusatz zum Perfusat ($p < 0{,}005$).

4.6.3. Erholungsphase (40.-60. Min.)

In der Erholungsphase sinkt der Sauerstoffverbrauch sehr rasch auf nahezu Ausgangswerte ab.
Die Verbrauchswerte liegen für die Versuchsreihen ohne Insulinzusatz zum Perfusat bei 16,0 µMol/30g Muskel/min.
Ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Reihen ergibt sich nicht.
Wie in der Arbeitsphase, so zeigt sich auch in dieser Phase für die Versuchsreihen mit Normaltieren unter Insulinzusatz ein signifikant höherer Sauerstoffverbrauch im Vergleich zu den Kontrolltieren ohne Insulinzusatz ($p < 0{,}001$).
Für adrenalektomierte Tiere ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Reihen mit und ohne Insulinzusatz zum Perfusat.

Abb.: 8

Sauerstoffverbrauch durch die Hinterkörpermuskulatur in den drei Perfusionsphasen.
Werte angegeben als : $\bar{x} \pm s_{EM}$.



Tab.: 1o

Sauerstoffverbrauch (µMol/3oq Muskel/min):

Reihe	N		Ruhe o.-2o.Min.	Arbeit 2o.-4o.Min.	Erholung 4o.-6o.Min.
NORM	9	$\bar{x}$	13,27	25,42	15,oo
		S_E	± 1,17	± 2,97	± o,98
		S_{EM}	± o,39	± o,99	± o,33
Norm mit Insulin	5	$\bar{x}$	24,2o	32,51	18,95
		S_E	± 2,36	± 3,63	± 1,18
		S_{EM}	± o,68	± 1,62	± o,53
ADX	7	$\bar{x}$	15,44	22,78	14,87
		S_E	± 1,26	± 2,64	± 1,21
		S_{EM}	± o,48	± 1,oo	± o,46
ADX mit Beta.	7	$\bar{x}$	17,o3	29,26	17,17
		S_E	± 1,45	± 3,56	± 3,13
		S_{EM}	± o,55	± 1,35	± 1,18
ADX mit Insulin	6	$\bar{x}$	19,o3	24,32	17,o3
		S_E	± 2,38	± 4,59	± 2,66
		S_{EM}	± o,72	± 1,89	± 1,o9
ADX mit Beta., Insulin	5	$\bar{x}$	19,78	29,8o	17,82
		S_E	± 1,67	± 3,51	± o,44
		S_{EM}	± o,53	± 1,57	± o,2o

4.7. Muskelglykogen

Die Werte sind in Tabelle 11 wiedergegeben.

Im Vergleich zu früheren in diesem Institut gemessenen in vitro-Werten nach 6o minütiger Perfusion ohne Arbeitsbelastung zeigt sich, daß unter Muskelarbeit eine hochsignifikante Entleerung der Glykogenspeicher erfolgt ($p < o,oo5$).
Im übrigen ergibt sich zwischen den einzelnen Versuchsreihen mit Arbeitsbelastung kein signifikanter Unterschied.
Zur Überprüfung der Glykogenspeicher nach Muskelarbeit wurden bei einigen Normaltieren die Muskelglykogenkonzentrationen direkt nach der Arbeitsphase bestimmt. Es ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 1,2 mg/g FG. Die Werte nach weiteren 2o Minuten Erholung liegen gering höher, jedoch ist der Unterschied nicht signifikant.

4.8. Muskelpyruvat

Die Werte sind in Tabelle 12 wiedergegeben.

Im Vergleich zu früheren in diesem Institut gemessenen in vitro-Werten nach 6o minütiger Perfusion ohne Arbeitsbelastung zeigt sich, daß unter Muskelarbeit eine hochsignifikante Steigerung der intrazellulären Pyruvatkonzentration resultiert ($p < o,oo5$).
Normaltiere mit Insulinzusatz zum Medium liegen mit ihren Konzentrationen noch einmal signifikant höher ($p < o,oo5$).

4.9. Muskellactat

Die Werte sind in Tabelle 13 wiedergegeben.

Im Vergleich zu früheren in diesem Institut gemessenen

in vitro-Werten nach 6o minütiger Perfusion ohne Arbeitsbelastung zeigt sich, daß unter Muskelarbeit eine signifikante Steigerung der intrazellulären Lactatkonzentration resultiert.
Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Versuchsreihen mit Arbeitsbelastung ergibt sich nicht.
Zur Überprüfung der Muskellactatkonzentration nach Muskelarbeit wurden bei einigen Normaltieren die Konzentrationen direkt nach der Arbeitsphase bestimmt. Es ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 11,2 µMol/g FG .

Tab.: 11

Muskelglykogene (mg/g FG):

Reihe	N		Perfusionen ohne Arbeitsbelastung	N	Perfusionen mit Arbeitsbelastung
NORM	13	$\bar{x}$	4,07	9	1,80
		S_E	± 0,71		± 0,41
		S_{EM}	± 0,20		± 0,14
NORM mit Insulin	7	$\bar{x}$	5,65	13	2,57
		S_E	± 0,67		± 0,63
		S_{EM}	± 0,26		± 0,28
ADX	8	$\bar{x}$	3,61	10	1,53
		S_E	± 0,36		± 0,50
		S_{EM}	± 0,13		± 0,14
ADX mit Beta.	8	$\bar{x}$	4,00	7	1,55
		S_E	± 0,35		± 0,42
		S_{EM}	± 0,12		± 0,14
ADX mit Insulin	6	$\bar{x}$	4,56	6	1,48
		S_E	± 0,55		± 0,69
		S_{EM}	± 0,22		± 0,26
ADX mit Beta., Insulin	8	$\bar{x}$	4,53	5	1,80
		S_E	± 0,35		± 0,44
		S_{EM}	± 0,12		± 0,18

Tab.: 12

Muskelpyruvat (µMol/g FG):

Reihe	N		Perfusionen ohne Arbeitsbelastung	N	Perfusionen mit Arbeitsbelastung
Norm	1o	$\bar{x}$	0,141	1o	0,358
		S_E	± o,o45		± o,o91
		S_{EM}	± o,o14		± o,o29
ADX	6	$\bar{x}$	0,132	13	0,249
		S_E	± o,o32		± o,o59
		S_{EM}	± o,o13		± o,o16
ADX mit Beta.	6	$\bar{x}$	0,136	1o	0,231
		S_E	± o,o17		± o,o46
		S_{EM}	± o,oo7		± o,o15
ADX mit Insulin		$\bar{x}$		7	0,299
		S_E			± o,o52
		S_{EM}			± o,o2o
ADX mit Beta., Insulin		$\bar{x}$		6	0,3o6
		S_E			± o,o49
		S_{EM}			± o,o2o
NORM mit Insulin		$\bar{x}$		5	0,468
		S_E			± o,1o2
		S_{EM}			± o,o46

Tab.: 13

Muskellactat (µMol/g FG):

Reihe	N		Perfusionen ohne Arbeitsbelastung	N	Perfusionen mit Arbeitsbelastung
NORM	1o	$\bar{x}$	2,18	1o	4,94
		S_E	± o,38		± 1,36
		S_{EM}	± o,12		± o,43
ADX	6	$\bar{x}$	2,15	13	5,74
		S_E	± o,38		± 3,55
		S_{EM}	± o,16		± o,99
ADX mit Beta.	6	$\bar{x}$	1,83	1o	3,91
		S_E	± o,28		± o,65
		S_{EM}	± o,11		± o,21
ADX mit Insulin		$\bar{x}$		7	7,83
		S_E			± 3,81
		S_{EM}			± 1,44
ADX mit Beta., Insulin		$\bar{x}$		6	4,82
		S_E			± 1,74
		S_{EM}			± o,71
NORM mit Insulin		$\bar{x}$		5	4,96
		S_E			± o,84
		S_{EM}			± o,38

4.1o. Zusammenfassung der Ergebnisse

4.1o.1. Allgemeine Effekte

Bei allen Versuchstieren erhöht sich unter Arbeitsbelastung die Glucoseaufnahme und ebenso steigert sich der Sauerstoffverbrauch.
In der Erholungsphase verbleibt die Glucoseaufnahme auf dem Niveau der Arbeitsphase, während der Sauerstoffverbrauch nahezu auf Ruhewerte zurückgeht.
Unter Muskelarbeit und in der nachfolgenden Erholung kommt es zu einer Pyruvatfreisetzung, die in der Erholungsphase noch über dem Niveau der Arbeitsphase liegt.
Dagegen nimmt die Alaninfreisetzung von Phase zu Phase ab. Eine Steigerung der Alaninfreisetzung durch Arbeit ist nicht zu beobachten.
Im Vergleich zu Perfusionen ohne Muskelarbeit kommt es zu einer starken Entleerung der Glykogenspeicher bei allen Tieren.

4.1o.2. Einfluß von Adrenalektomie

Unter Muskelarbeit und in der nachfolgenden Erholung setzen Normaltiere im Gegensatz zu adrenalektomierten Tieren vermehrt Pyruvat frei. Ansonsten ergibt sich ohne Insulinzusatz zum Perfusat kein signifikanter Unterschied zwischen Normaltieren und adrenalektomierten Tieren.

4.1o.3. Einfluß von Adrenalektomie und Glucocorticoidapplikation

Unter Betamethasonvorbehandlung ergibt sich eine Tendenz zu niedrigeren Glucoseaufnahmewerten in allen Perfusionsphasen.
Betamethasonvorbehandelte adrenalektomierte Tiere haben unter Muskelarbei einen höheren Sauerstoffverbrauch als die adrenalektomierten Kontrolltiere.

Im Vergleich zu den adrenalektomierten Kontrolltieren liegt in der Arbeitsphase, sowie in der Erholungsphase die Pyruvatfreisetzungsrate unter Betamethasonvorbehandlung höher; ebenso wird vermehrt Alanin freigesetzt.

4.1o.4. Einfluß von Insulin

Allgemein liegt die Glucoseaufnahme bei allen Versuchsreihen unter Insulinzusatz zum Perfusat höher.
In der Arbeitsphase und in der Erholungsphase nehmen Normaltiere unter Insulinzusatz mehr Glucose auf als adrenalektomierte Vergleichstiere.
Unter Insulinzusatz tendieren adrenalektomierte betamethasonvorbehandelte Tiere zu höheren Glucoseaufnahmeraten als adrenalektomierte Kontrolltiere.
Die Pyruvatfreisetzung ist allgemein erhöht.
Normaltiere liegen in der ersten und zweiten Perfusionsphase wiederum noch etwas höher mit ihren Pyruvatfreisetzungsraten als adrenalektomierte Tiere unter Insulinzusatz. In der dritten Perfusionsphase sind die Verhältnisse umgekehrt.
Auch unter Insulinzusatz zum Medium ergibt sich kein Unterschied in den Lactatfreisetzungsraten zwischen den einzelnen Reihen.
Mit Ausnahme von betamethasonvorbehandelten adrenalektomierten Tieren kommt es unter Muskelarbeit zu einer Senkung der Alaninfreisetzung unter Insulinzusatz zum Perfusat.
In den ersten 2o Minuten ist der Sauerstoffverbrauch unter Insulin allgemein gesteigert, während dies in den zwei weiteren Perfusionsphasen nur noch bei Normaltieren zu sehen ist.

5. Diskussion

5.1. Methodik

Der isoliert perfundierte Hinterkörper der Ratte ist ein zur Untersuchung des Muskelstoffwechsels besonders aussagekräftiges Versuchsmodell, das in entscheidenden Stoffwechselparametern mit in vivo-Verhältnissen vergleichbar ist. Das beweisen sowohl frühere Untersuchungen unseres Institutes (92,128, 134,135) als auch Arbeiten anderer Autoren (1o,28, 87,114).
Die beschriebenen Versuche zeigen darüber hinaus, daß der isoliert perfundierte Hinterkörper der Ratte für Untersuchungen unter Muskelarbeit sowie anschließender Erholung ein ebenso geeignetes in vitro-Modell darstellt wie für die Untersuchungen des Ruhestoffwechsels.

5.2. Allgemeine Stoffwechseleffekte der Muskelarbeit

Ein charakteristisches Merkmal der Muskelarbeit ist die Steigerung der Glucoseaufnahme. In allen Versuchsreihen konnte gezeigt werden, daß die Glucoseaufnahme unter Muskelarbeit stark ansteigt und in der sich anschließenden Erholungsphase fast auf dem Niveau der Arbeitsphase verbleibt. Unsere in vitro gewonnenen Werte sind vergleichbar mit den Daten anderer Autoren; das gilt sowohl hinsichtlich der Steigerung der Glucoseaufnahme unter Muskelarbeit (3,1o,11,12,28,48,68,83,89,115,123), als auch hinsichtlich des Persistierens der erhöhten Aufnahmeraten in der Erholungsphase (17,18,38,45, 135,14o).
In Untersuchungen am Menschen beschreiben J.Wahren und P.Felig (14o) ähnliche Veränderungen, während J.Keul, E.Doll und D.Keppler (89) in der Erholungs-

phase ein rasches Absinken der Glucoseaufnahme auf Normalwerte beobachtet. Eine Erklärung für diesen Unterschied ist schwer zu geben, dürfte aber zum Teil darin begründet sein, daß die Muskulatur in vivo nicht aus der Wechselwirkung mit der Leber, anderen Hormonen und größeren Fettgewebsdepots ausgekoppelt ist.

Über den Wirkungsmechanismus, der zur Erhöhung der Glucoseaufnahme unter Muskelarbeit führt, gibt es bisher keine befriedigende Erklärung.
M.Berger (11) diskutiert die Glucoseaufnahmesteigerung unter Muskelarbeit und führt dabei aus, daß ein besonders von M.S.Goldstein (44) geforderter "muscular activity factor" nicht nachweisbar ist. Dies entspricht Beobachtungen von A.Arvill (3) und nicht veröffentlichten Untersuchungen unseres Institutes.
In diesem Zusammenhang steht auch die Beobachtung von P.Dieterle (27), V.A.Koivisto (91) und M.J.Rennie (119), die eine lokale Insulinfreisetzung innerhalb des Muskels unter Arbeit vermuten und eine dadurch ausgelöste Steigerung der Glucoseaufnahme diskutieren.
In vivo-Experimente zeigen, daß der Insulinspiegel im Blut während Muskelarbeit abfällt (6,22,36,14o). M.Berger (1o) und P.Dieterle (27) fordern anhand von Beobachtungen an diabetischen Ratten (1o) und an ketoazidotischen Diabetikern (13,27) einen "permissiven Effekt" von minimalen Insulindosen auf die Glucoseaufnahme unter Arbeitsbelastung.
Dem stehen nicht veröffentlichte Untersuchungen unseres Institutes entgegen; in diesen Versuchen wurde das Hinterkörperpräparat zu Beginn mit 2oo ml Perfusat vorgespült, und der Versuch dann in

gewohnter Weise durchgeführt. Hierbei wurde eine Aufhebung des Stimulationseffektes nicht beobachtet. Sollten in dem Hinterkörperpräparat, trotz der 15 Minuten dauernden Ausspülung, noch geringe Restinsulinmengen gebunden gewesen sein, so müßte dieses Insulin innerhalb des Zeitraumes von 3o Minuten bis zum Beginn der Arbeitsphase abgebaut worden sein. Wie die folgende Tabelle (Tab.14) zeigt, ist der isolierte Hinterkörper in der Lage, innerhalb kurzer Zeiträume beträchtliche Insulinmengen aus dem Perfusat zu eleminieren.Dieser Befund deckt sich mit der Beobachtung anderer Autoren (91).

Tab.: 14

Insulinkonzentration (µU/ml Perfusat) während Hinterkörperperfusionen adrenalektomierter Ratten. Zu Beginn der Perfusionen wurde Insulin in einer Konzentration von 5oo µU/ml Perfusat zugesetzt. Auffallend ist der erhöhte Insulinschwund in der Arbeits- und Erholungsphase.

			Ruhe	Arbeit	Erholung	
Reihe	N		o′	2o′	4o′	6o′
ADX	7	$\bar{x}$	5o1	469	398	339
		S_E	± 56	± 56	± 58	± 55
		S_{EM}	± 21	± 21	± 22	± 21

Weiterhin reagieren adrenalektomierte Tiere, die nach Untersuchungen von B.C.J.Sutter (132) einen gegenüber Normaltieren erheblich reduzierten Insulinspiegel haben, wie Normaltiere mit einer deutlichen Glucoseaufnahmesteigerung auf Arbeitsbelastung. Dies alles läßt die Forderung nach einem "permissiven

Effekt" des Insulins als dem zentralen Faktor für die Auslösung der kontraktionsabhängigen Glucoseaufnahmesteigerung etwas in den Hintergrund treten. Eine Mitwirkung geringer Insulinmengen bei diesem Prozeß kann allerdings nicht ganz ausgeschlossen werden. Da M.Berger diesen Effekt besonders an schlecht eingestellten Diabetikern zeigen konnte, muß geklärt werden, ob es sich um eine aus der Ketoazidose resultierende Erscheinung handelt.

Eine weitere Hypothese versucht die Steigerung der Glucoseaufnahme unter Muskelarbeit als Hypoxieeffekt zu erklären (122,1o6). Auf Grund der Messungen des Sauerstoffgehaltes im arteriellen und venösen Blut kann in unseren Versuchen eine Hypoxie ausgeschlossen werden und kommt somit als Ursache der Aufnahmesteigerung nicht in Betracht.

Auch Änderungen der Durchblutungsgröße der Muskulatur unter Arbeit wurden mit der Glucoseaufnahmesteigerung ursächlich in Verbindung gebracht.
N.S.Skinner et al. (123) beobachteten am Hundemuskel eine Steigerung des Blutdurchflusses bei konstantem Blutdruck unter Muskelarbeit. T.A.Schultz (129) perfundierte in seinen Versuchen den Hinterkörper der Ratte mit einem konstanten Durchfluß von 3 bzw. 12 ml/min. Parallel zu dieser Steigerung des Durchflusses erhöhte sich die Glucoseaufnahme des Präparates. Stimulierte er den Hinterkörper bei einem konstanten Durchfluß von 12 ml/min, so kam es zu keiner weiteren Steigerung der Glucoseaufnahme. Ähnliche Beobachtungen mit konstant gehaltenem Durchfluß machten N.S.Skinner et al. (123).
Hj.Hirche (5o) untersuchte den Durchfluß am Hundemuskel während rhythmischer Kontraktionen. Um

nervale Einflüsse auf die Durchblutung auszuschließen, erweiterte er die Gefäße maximal durch Pharmaka. So konnte er zeigen, daß im Mittel der Durchfluß während rhythmischer Kontraktionen gegenüber der Ruhedurchblutung weder zu- noch abnimmt. In den vorliegenden Versuchen blieb während der gesamten Perfusionsdauer der Durchfluß konstant. Im Gegensatz zu T.A.Schultz (129) beobachteten wir bei gleichen Durchflußraten eine deutliche Steigerung der Glucoseaufnahme unter Muskelarbeit.

Auf die Bedeutung der veränderten Ca^{++}-Kompartimentierung unter Arbeit für die Änderung der Glucoseaufnahme wiesen schon 1967 J.O.Holloszy und H.T.Narahara (46) hin.
Auf die Ca^{++}-Ionenkonzentration scheinen sowohl Insulin als auch Stimulation vergleichbare Auswirkungen zu haben (23,39,4o,47,127,137,138); beide sollen zu einer Konzentrationserhöhung freier Ca^{++}-Ionen im Zytosol führen. Dies läßt die Vermutung zu, daß beide Reize an Membranen über ähnliche Mechanismen wirken, wobei die Ca^{++}-Ionen entweder auslösender Faktor sind, oder aber andere Veränderungen sich nur in der Ca^{++}-Ionenkonzentration niederschlagen.
Ebenso sind Auswirkungen von Na^{+}- und K^{+}-Ionenveränderungen auf die Glykogendepots (hemmende bzw. fördernde Auswirkung auf die Glykogensynthese)(1o1), die auch unter Insulin zu beobachten sind, nach T.Clausen (23) auf Verschiebungen der Ca^{++}-Ionen zurückzuführen.

5.3. Glykogenolyse unter Muskelarbeit

In unseren Versuchen beobachten wir unter starker Muskelarbeit eine erhebliche Entleerung der Glykogen-

speicher. In den anschließenden 2o Minuten Erholung erfolgt nur eine geringe Auffüllung der Depots, obwohl nach R.K.Conlee (22) leere Speicher den größten Anreiz zum Glykogenaufbau darstellen. Aber auch andere Autoren berichten, daß der maximale Glykogenaufbau erst 2 Stunden nach Muskelarbeit erfolgt (18, 22,1o4,133). Lediglich L.Hermansen (54) beobachtet am Menschen einen raschen Glykogenaufbau. Er weist selbst darauf hin, daß die ansteigenden Insulinkonzentrationen in der Erholung für diesen raschen Aufbau verantwortlich sein können, da Insulin die Glykogensyntethaseaktivität des Muskels unabhängig von der Glucosekonzentration steigert (24).

Da es nur zu einer geringen Auffüllung der Glykogenspeicher in den ersten 2o Minuten der Erholung kommt, ermöglicht uns dies eine grobe Berechnung der Menge Glykogen, die während der Muskelarbeit in unseren Versuchen durch die Muskulatur utilisiert wird. Die Menge liegt für Perfusionen ohne Insulinzusatz zum Perfusat bei über 4oo µMol Glucose/3og Muskel. In der Arbeitsphase werden zusätzlich vom Muskel noch 1oo µMol Glucose/3og Muskel aus dem Perfusionsmedium aufgenommen, so daß insgesamt eine Menge von 5oo µMol Glucose/3og Muskel utilisiert worden sind.
In der Arbeitsphase werden vom Muskel 22o µMol Lactat/3og Muskel freigesetzt. Im Hinterkörpergewebe selbst nimmt die Lactatkonzentration in der Größenordnung von 27o µMol/3og Muskel zu. Rein summarisch ergibt sich für die Arbeitsphase damit eine Gesamtlactatproduktion von fast 5oo µMol/3og Muskel. Auf Grund dieser Berechnungen erscheint also 5o% der utilisierten Glucose als Lactat; dies ist etwa der doppelte Betrag wie unter Ruhebedingungen.

Dies würde die Beobachtung von C.K.Chapler (18) unterstützen, der in der hohen Lactatproduktion zu Beginn der Muskelarbeit einen "Sturz" des Glykogens ins Lactat sieht, zur kurzfristigen und schnellen Energiebereitstellung in den ersten 1o Minuten einer stärkeren Arbeitsbelastung.
Hj.Hirche (49) vertritt die Ansicht, daß die massive Lactatbildung unter Arbeit durch eine lokale Hypoxie bedingt ist. In unseren Versuchen konnte eine Hypoxie ausgeschlossen werden (Tab.3) und somit unterstützen unsere Befunde die Auffassung von J.Keul, E.Doll und D.Keppler (89,9o), die die Lactatbildung nicht als Ausdruck eines Sauerstoffmangels ansehen.

Mehrere Autoren fordern für die Erholungsphase eine Resynthese des Glykogens aus Lactat (14,54). Ob eine solche "Lactatgluconeogenese" in bestimmten Muskelfasertypen möglich ist, bleibt jedoch vorerst umstritten.
G.A.Brooks konnte in Versuchen mit markiertem Lactat zeigen, daß nach zweistündiger Erholung fast 75% des markierten Lactats zu Kohlendioxyd oxidiert worden waren (8). Mehrere Autoren sehen diese vermehrte Lactatoxidation als Ausdruck der von ihnen diskutierten gesteigerten Pyruvatdehydrogenaseaktivität sowohl unter Arbeit, als auch in der Erholung (1o, 52,115,116). Begünstigend auf die Aktivität der Pyruvatdehydrogenase wirkt sich unter diesen Umständen die deutlich vermehrte Pyruvatverfügbarkeit aus.
Die erhöhte Pyruvatverfügbarkeit müßte im Sinne des von L.E.Mallette, P.Felig und J.Wahren (32-35,1oo, 14o) geforderten "Glucose-Alanin-Zyklus" zu einer vermehrten Alaninfreisetzung führen. Der "Glucose-

Alanin-Zyklus" besagt, daß in der Muskulatur ein Teil des aus dem Glucoseabbau entstehenden Pyruvats in der Alaninaminotransferasereaktion (GPT) mit der Aminogruppe des Glutamats zu Alanin transaminiert und an das Blut abgegeben wird.Das Alanin wird in der Leber wieder zu Glucose aufgebaut und kehrt als solche wieder zur Muskulatur zurück. Aus diesem Parallelweg zum Cori-Zyklus ergäben sich zwei Vorteile, auf der einen Seite könnte die Lactatentstehung abgeschwächt und auf der anderen Seite eine zu große Ammoniakfreisetzung abgepuffert werden. Im Gegensatz zu P.Felig und J.Wahren, die eine vermehrte Alaninfreisetzung unter Muskelarbeit beobachteten (32-34,14o), sehen wir in unseren Versuchen jedoch eine kontinuierliche Abnahme der Alaninfreisetzung über den Zeitraum der Perfusion hin. Unsere Befunde werden gestützt durch Arbeiten von M.Berger, A.S.Luyckx und L.Hermansen (1o-12, 54,93). Auch J.Christophe (19) fand unter Arbeit keine Veränderung des Alanins im Muskel.

Entsprechend des erhöhten Energiebedarfs der Muskulatur unter Arbeit steigt die Sauerstoffaufnahme an. In der Erholungsphase beobachteten wir einen raschen Rückgang des Sauerstoffverbrauchs des Hinterkörperpräparates auf Ruhewerte. Dieser schnelle Rückgang stützt die Ansicht von J.H.Exton (3o), der vom Leberstoffwechsel ausgehend den größten Teil der am intakten Gesamtorganismus zu beobachtenden "Sauerstoffschuld" nach Muskelarbeit der gesteigerten Gluconeogenese und Glykogenese der Leber zuschreibt.

5.4. Einfluß von Adrenalektomie und Glucocorticoidgabe

Die Untersuchungen der Glucocorticoidwirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel kann man, abgesehen von der

allgemein anerkannten steigernden Wirkung auf den Blutzuckerspiegel (65,8o,97,1o7,11o,142), bezüglich des Muskelstoffwechsels in zwei Gruppen unterteilen:

1) Untersuchungen der Wirkung auf die Zellmembran, die insgesamt keinen sicheren Anhalt für eine Veränderung des Glucosetransports unter Glucocorticoideinfluß geben (21,61,94,97);
2) Untersuchungen bezüglich der intrazellulär ablaufenden Utilisationsvorgänge, die für eine Hemmung des Glucoseabbaus und eine daraus resultierende verminderte Glucoseaufnahme in die Zelle sprechen (41,88,92,1o9,11o,112,125, 128,134-136).

Eine glucocorticoidbedingte Hemmung der Glucoseaufnahme ist für zahlreiche Gewebe gesichert (98, 125), für die Muskulatur jedoch umstritten (98). Verschiedene frühere Arbeiten unseres Institutes (92,128,135) zeigen jedoch, daß die Glucoseutilisation der Muskulatur (Aufnahme und Oxidation) bereits nach einmaliger kurzfristiger Glucocorticoidapplikation um etwa 2o% eingeschränkt wird. Auch in den jetzigen Versuchen ergeben sich in allen drei Phasen der Perfusion verminderte Glucoseaufnahmeraten nach Betamethasonvorbehandlung. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant; dies kann zum Teil mit den Versuchsbedingungen erklärt werden, da die zu vergleichenden Phasen sehr kurz waren (2o Minuten) und der kontraktionsbedingte gesteigerte Glucoseumsatz den Effekt überdeckt. Insgesamt kann aber festgehalten werden, daß die Glucoseaufnahmesteigerung sowohl unter Arbeit, als auch in der Erholungsphase durch akute Glucocorticoidgabe nicht entscheidend herabgesetzt wird. Möglicherweise ist eine Verstärkung der hier in ihrer Tendenz erkennbaren Hormonwirkung nach längerer Substitution zu erreichen.

Die in peripheren Geweben verminderte CO_2-Produktion aus Glucose unter Glucocorticoiden (92,1o9) kann sowohl Folge der verminderten Glucoseaufnahme sein (13o) als auch Folge einer Hemmung der Pyruvatdehydrogenase (92,1o9,125,128), die bekanntermaßen eine zentrale Regulationsstellung innerhalb des Intermediärstoffwechsels einnimmt (7,1o,52,115-117,12o).
Eine sich daraus ergebende deutliche Steigerung der Pyruvat- oder Lactatfreisetzung war in früheren Untersuchungen ohne Arbeitsbelastung jedoch nicht zu beobachten (92,13o). Dabei ist zu berücksichtigen, daß eine gleichzeitige Hemmung der Glucoseaufnahme eine Verminderung der Pyruvatdehydrogenaseaktivität verschleiern kann.
In den jetzigen Versuchen ist eine deutliche Pyruvatmehrfreisetzung unter Muskelarbeit und in der nachfolgenden Erholung unter Betamethasonvorbehandlung vorhanden, was auf eine Einschränkung des Substratflusses durch die Pyruvatdehydrogenase hindeuten könnte. Gleichzeitig wird in diesen beiden Versuchsphasen unter Betamethason vermehrt Alanin freigesetzt. Dieser Befund läßt vordergründig auf eine Steigerung des oben beschriebenen "Glucose-Alanin-Zyklus" schließen. Wie Untersuchungen des Institutes ergaben, ist das jedoch nicht der Fall. Der überwiegende Teil des nach Glucocorticoidgabe vermehrt freigesetzten Alanins enthält sehr wenig Kohlenstoff aus der im Perfusat enthaltenen Glucose (92,13o,131). Dieses Alanin entstammt teils dem Muskelprotein selbst, teils wird es auf dem Transaminierungsweg aus Pyruvatmolekülen gebildet, die im Intermediärstoffwechsel des Muskels entweder aus Glucose oder aus nicht-glykolytischen Quellen (z.B. aus Aminosäuren wie Valin, Isoleucin, Asparatat und Glutamat) entstehen. Die Aminosäurenverfügbarkeit des Muskels,

die sich in der Alaninfreisetzung widerspiegelt, ist schon wenige Stunden nach Glucocorticoidgabe erhöht (13o,134). Ursache dafür ist eine durch diese Hormone innerhalb kurzer Zeit ausgelöste Hemmung der Proteinsynthese (41,88,11o,112).

5.5. Glucocorticoideinfluß auf den Sauerstoffverbrauch des Muskels

Unter Muskelarbeit verbrauchen glucocorticoidvorbehandelte adrenalektomierte Tiere deutlich mehr Sauerstoff als die adrenalektomierten Kontrolltiere. Zusammen mit der oben beschriebenen verminderten Glucoseoxidation unter Glucocorticoiden läßt dies auf eine unter Muskelarbeit vermehrte Oxidation von Nicht-Kohlenhydraten schließen, also von Aminosäuren und Fettsäuren.

Arbeit erhöht bekanntlich den Sauerstoffverbrauch der Muskulatur erheblich (1o,12,18,36), ein Effekt, der auch in unseren Versuchen deutlich zu sehen war. Gleichzeitig wird unter Muskelarbeit die Oxidation von Fettsäuren gesteigert, vorausgesetzt, daß Fettsäuren in genügendem Maße zur Verfügung stehen. Dabei soll der Anteil der Fettsäuren an der Gesamtenergiegewinnung durch Zusatz von Glucose nicht verändert werden können (118,12o). Durch die Oxidation von Fettsäuren können die Glykogendepots geschont und durch eine Herabsetzung der Glucoseoxidation Glucose eingespart werden (26,31,1o2,118,12o).

5.6. Glucocorticoideinfluß auf die Arbeitsfähigkeit

Wie in der Einleitung besprochen wurde, untersuchte D.J.Ingle die Wirkung von Nebennierenrindenhormonen auf die Überlebens- und Arbeitsfähigkeit von Ratten (58-85). Er demonstrierte, daß die Administration dieser Hormone die Dauerleistungsfähigkeit erhöht, bei adrenalektomierten Tieren die Arbeitsfähigkeit fast auf das Niveau von Normaltieren

bringt. Für seine Versuche, die zum Teil über mehrere Tage verliefen, verwendete D.J.Ingle eviszerierte adrenalektomierte Ratten. Die Arbeitsbelastung bestand in einer Elektrostimulation der Hinterbeine, die zusätzlich noch mit einem Gewicht versehen waren. D.J.Ingle zieht den Schluß, daß beim Fehlen der Nebennierenrindenhormone die frühzeitige Ermüdbarkeit nicht allein durch das Auftreten einer Hypoglykämie bedingt ist. Er spricht vielmehr von einer "permissiven Wirkung" der Glucocorticoide auf zahlreiche Stoffwechselvorgänge. Diese Wirkung befähigt den Organismus zur Optimierung seiner Regelvorgänge, besonders unter längerdauernden Streßsituationen (85).

Adrenalektomierte Tiere zeigen wenig veränderte Stoffwechselreaktionen unter momentaner Arbeit im Vergleich zu Normaltieren (112). Ein definierter Stoffwechseldefekt, auf den die "frühzeitige Ermüdbarkeit" und verminderte Belastbarkeit nach Entfernen der Nebennieren zurückzuführen ist, läßt sich anscheinend in Kurzzeitexperimenten nicht darstellen. Vielleicht ergibt sich ein Unterschied erst nach einer längeren Einwirkungszeit der Glucocorticoide. In Kurzzeitversuchen erbringen adrenalektomierte Tiere jedenfalls die gleiche Arbeitsleistung wie Normaltiere (6,43,111,112), was wir auch am Modell des isoliert perfundierten Hinterkörpers der Ratte beobachten.
Wahrscheinlich liegt aber der Stoffwechseldefekt außerhalb der Muskulatur, wie beispielsweise in einer verminderten Lebergluconeogenese, einem verminderten Leberglykogengehalt oder einer verminderten Mobilisation der Triglyceriddepots im Fettgewebe(51, 1o8,121,125,126).
Einen Hinweis auf die Ursache der vorzeitigen

"Ermüdbarkeit" adrenalektomierter Tiere könnte in dem in der Arbeitsphase vermehrten Sauerstoffverbrauch nach Glucocorticoidvorbehandlung liegen. Wie oben bereits angesprochen wurde, kann er Indikator einer vermehrten Fettsäureoxidation sein. Entscheidend für eine Ausdauerarbeit ist die Verfügbarkeit von Fettsäuren, welche über die Dauerleistungsfähigkeit, also das "Nicht-Ermüden", bestimmt..
G.Federspil (37) untersuchte die Mobilisation von Fettsäuren unter Arbeit und kommt zu dem Schluß, daß Glucocorticoide bei diesem Vorgang eine bedeutende Rolle spielen könnten. Weitere Untersuchungen unterstützen diese Ansicht: W.M.Hales (59) stimulierte in Versuchen mit eviszerierten adrenalektomierten Ratten zuerst nur ein Bein der Tiere bis zur Erschöpfung nach einigen Stunden, dann stimulierte er direkt anschließend das andere Bein, das nunmehr innerhalb kürzester Zeit ermüdete; E.Ramey (111) ließ adrenalektomierte Tiere bis zur totalen Erschöpfung schwimmen, entnahm diesen Tieren dann das Diaphragma und stimulierte diese in einem Gefäß mit frischem Perfusat. Unter der nun nicht mehr limitierten Substratversorgung konnten die Diaphragmen noch über Stunden stimuliert werden.
Als Ursache für das vorzeitige "Ermüden" adrenalektomierter Tiere kann also möglicherweise die langfristige Minderversorgung der Muskelzelle mit oxidierbaren Substraten angesehen werden.

D.J.Ingle bezeichnete die Glucocorticoide als Hormone, die allgemein für die Reaktionsfähigkeit der homöostaseerhaltenden Systeme verantwortlich und für eine adäquate Antwort auf länger dauernden Streß nötig sind (65,8o,85). Beobachtungen von D.M.Baldwin (9) bestätigen indirekt diesen Ansatz. Er zeigte, daß

der Glucocorticoidspiegel nach dem Einsetzen eines Stressors nicht sofort im Sinne einer massiven Ausschüttung des Hormons in die Höhe schnellt, sondern verzögert ansteigt, so daß nach 1o - 3o minütigem Einwirken des Stressors erhöhte Konzentrationen des Hormons gemessen werden.
Dies läßt die Schlußfolgerung zu, daß der momentane, kurze Streß ohne Glucocorticoide bewältigt werden kann, dagegen die Aufrechterhaltung der Homöostase im Verlaufe länger anhaltender Störungen (unter denen auch die langfristige Muskelarbeit zu nennen ist) die Anwesenheit von Glucocorticoiden erfordert.
D.J.Ingle prägte hierfür den Begriff der "permissiven Wirkung" der Glucocorticoide (85).

5.7. Einfluß von Insulin

Insulin steigert die Glucoseaufnahme des Muskels (2o, 21,28,42,95,128,134). Dieser Effekt ist auch am isoliert perfundierten Hinterkörper der Ratte nachweisbar. Die Steigerungsraten der Glucoseaufnahme liegen zwischen 1oo% und 15o% der Ausgangswerte. Die Absolutwerte entsprachen den Aufnahmeraten, die schon früher in der Literatur beschrieben worden sind (1o, 28,42,95,114,115,128). Diese Autoren erwähnen ebenfalls, daß der maximale Insulineffekt auf die Glucoseaufnahme mit einer gewissen Latenzzeit auftritt. In den vorliegenden Untersuchungen liegt der größte Wirkungsgrad, wie Tabelle 15 zeigt, zwischen der 2o. und 4o. Minute der Perfusion. Aus der Tabelle ist weiterhin ersichtlich, daß die Wirkungsintensität des Insulins nach Adrenalektomie vermindert ist; durch Glucocorticoidvorbehandlung der adrenalektomierten Tiere erfolgt lediglich eine Teilrestaurierung der Insulinwirkung.

Tab.: 15

Glucoseaufnahme des isoliert perfundierten Hinterkörpers der Ratte ohne Arbeitsbelastung mit Insulin (o,5 mU/ml Perfusat).
Glucoseaufnahme in µMol/3og Muskel/2o min :

Reihe	N		Ruhe o.-2o.Min.	Ruhe 2o.-4o.Min.	Ruhe 4o.-6o.Min.
NORM mit Insulin	7	$\bar{x}$	-127,64	-178,1o	-149,68
		S_E	± 23,27	± 24,22	± 18,o6
		S_{EM}	± 6,72	± 9,16	± 6,83
ADX mit Insulin	6	$\bar{x}$	-1o7,59	-124,66	-111,12
		S_E	± 27,55	± 25,o4	± 29,84
		S_{EM}	± 11,25	± 1o,22	± 12,18
ADX mit Beta., Insulin	8	$\bar{x}$	-121,37	-148,o9	-127,65
		S_E	± 19,84	± 34,15	± 17,o6
		S_{EM}	± 7,o1	± 12,o7	± 6,o3

Der Vergleich der Dosis-Wirkungs-Beziehung zeigt,daß Insulindosen von o,5 mU/ml Perfusat, wie wir sie in unseren Versuchen benutzt haben, knapp unterhalb der maximalen Wirkungsdosis liegen. Dies bestätigen die von uns zusätzlich durchgeführten Kontrollversuche, in denen nicht nur zu Beginn der Perfusion Insulin in einer Menge von o,5 mU/ml zum Perfusat gegeben wurde, sondern die gleiche Dosis auch noch einmal nach 2o Minuten und 4o Minuten; es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsreihen mit einmaliger und dreimaliger Insulingabe.

Zu erwähnen ist, daß allgemein bei Hinterkörperperfusionen höhere Insulinkonzentrationen angewendet werden müssen, als in vivo erforderlich sind (95). Die Ursache für dieses Phänomen ist weitgehend ungeklärt.

Wie oben erwähnt, zeigen unsere Ergebnisse (Abb. 4 und Tab. 6, 15), daß die gleiche Insulindosis bei Normaltieren eine höhere Glucoseaufnahme bewirkt als bei entsprechenden adrenalektomierten Kontrolltieren. Möglicherweise ist die verminderte, aktuelle Insulinansprechbarkeit dieser Tiere auf dem Hintergrund der niedrigen Insulinkonzentrationen in vivo zu sehen. Dem würde der Befund entsprechen, daß nach Glucocorticoidvorbehandlung, die begleitet ist von einem Anstieg des Seruminsulins (15,96), die Glucoseaufnahme adrenalektomierter Tiere zunimmt.
Dieses Ergebnis, das im Gegensatz zur allgemeinen Ansicht einer Hemmung der insulinstimmulierten Glucoseaufnahme steht, ist in verschiedenen Versuchsreihen unseres Institutes reproduziert worden (1o5, 128). Im Gegensatz zu diesen Kurzzeitexperimenten zeigen jedoch gerade abgeschlossene Untersuchungen, in denen adrenalektomierte diabetische Ratten über mehrere Tage mit Betamethason und Insulin substituiert wurden, einen signifikanten Hemmeffekt des Glucocorticoids auf die Insulinwirkung (25). Eine Erklärung für die Dissoziation zwischen Kurzzeit- und Langzeitwirkung kann zur Zeit noch nicht gegeben werden.
Untersuchungen an Fettzellen, die die Insulinwirkung und den Einfluß von Corticosteroiden auf den Insulinrezeptorbesatz zum Inhalt hatten, ergaben keine eindeutigen Kurzzeiteffekte; die Ergebnisse waren eher im Sinne einer Verminderung der Insulinwirkung zu interpretieren (56,99,1o8,124).

Die bekannte fördernde Wirkung des Insulins auf die Proteinsynthese (2,87) und den Aminosäuretransport (1) in die Zelle führt einerseits zu einem verminderten Nettoefflux von Aminosäuren aus der Zelle, anderseits (nach Eintritt der Proteinsynthesesteigerung) zu einer verminderten intrazellulären Aminogruppenbereitstellung. Dies müßte dazu führen, daß weniger Alanin und mehr Pyruvat freigesetzt wird oder in andere Stoffwechselwege einmündet. Beide Aussagen werden durch die Versuchsergebnisse bestätigt. So steigt die Pyruvatfreisetzung um 1oo% an.

Unter Insulin wird das Glykogendepot des Muskels aufgefüllt (5,86), aber auch gleichzeitig vermehrt Glucose zu Kohlendioxyd verbrannt (7,1o9); durch die erhöhte Oxidationsrate von Glucose kommt es zu einer Steigerung der Sauerstoffaufnahme. Die Aktivität der Muskelpyruvatdehydrogenase wird durch Insulin gesteigert (1o,52,57). Teleologisch dient diese erhöhte Energiegewinnung den eigentlichen anabolen Wirkungen des Insulins: in der Muskulatur vor allem der Proteinsynthese und der Glykogenese. In unseren Untersuchungen zeigt sich dies in einem erhöhten Glykogengehalt der Versuchsreihen mit Insulinzusatz gegenüber denen ohne Insulinzusatz; der Unterschied ist jedoch auf Grund der kurzen Erholungsphase (2o Minuten) nicht signifikant.

Neben vermehrter Pyruvatbildung, Glucoseoxidation und Glykogensynthese kommt es unter Insulin zu einer deutlichen Abnahme der Alaninfreisetzung. Der oben beschriebene verzögerte Wirkungseintritt des Insulins ist auch für die Alaninfreisetzung nachweisbar; ein sehr deutlicher Insulineffekt ist erst in der zweiten und dritten Perfusionsphase nachweisbar.
Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch L.S.Jefferson (87),

der ein breiteres Aminosäurespektrum untersuchte und dabei ebenfalls einen verzögerten Wirkungseintritt des Insulins beobachtete.
Diese und frühere Beobachtungen (128) stehen im Kontrast zu Angaben von P.Felig und J.Wahren (34,35), die unter Insulineinfluß eine vermehrte Alaninfreisetzung beschrieben und dies als Folge des von ihnen geforderten "Glucose-Alanin-Zyklus" diskutierten(32, 34,1oo). Unsere Beobachtungen sind mehrfach reproduziert worden (1o6,128) und stehen im Einklang mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen (1o,1o3,134), die ebenfalls einen Rückgang der Alaninfreisetzung unter Insulinzusatz beschreiben. Die Diskrepanz zwischen diesen in vitro-Untersuchungen und den in vivo- Untersuchungen am Menschen könnte in einer gewissen Ungenauigkeit der Bestimmung der Durchflußrate in vivo begründet sein.

Aus den Versuchsreihen ohne Arbeitsbelastung (Tab.15) läßt sich ableiten, daß das Wirkungsmaximum des Insulins auf die Glucoseaufnahme in die zweite Perfusionsphase (2o.-4o. Minute) fällt. Berücksichtigt man dies bei einem Vergleich mit den übrigen Perfusionsreihen, so ergibt sich über den Insulineffekt hinaus nur eine geringe, nicht signifikante Steigerung der Glucoseaufnahme durch zusätzliche Arbeitsbelastung.
Andere Autoren haben mit verschiedenen Arbeitsintensitäten und verschiedenen Insulinkonzentrationen gearbeitet. So konnte N.B.Ruderman bei einer sehr hohen Insulinkonzentration von 25 mU/ml ebenfalls keine Steigerung der Glucoseaufnahme durch Stimulation nachweisen (114). Dagegen benutzte A.Arvill (3), M.Berger (1o) und C.Dieterle (28) niedrigere Konzentrationen und erhielten eine weitere Steigerung der Glucoseaufnahme durch Arbeit. J.O.Holloszy und H.T.Narahara (45) untersuchten sowohl die Wirkung verschiedener Insulindosen als auch die Wirkung

unterschiedlicher Arbeitsintensitäten. Sie stellten fest, daß eine Kombination beider Wirkungskomponenten in maximaler Einzelwirkungsdosis nicht zu einer Steigerung der Glucoseaufnahme über die maximale Aufnahmerate bei Anwendung einer Einzelkomponente führt. Kombiniert man dagegen submaximale Reize, so erhält man eine Steigerung über die Aufnahmerate der Einzelkomponente hinaus bis hin zur maximalen Aufnahmekapazität. In unseren Versuchen mit Insulinzusatz scheint also die Maximalkapazität der Glucoseaufnahme weitgehend erreicht zu sein; das zeigt sich auch in den Absolutwerten, die mit Angaben in der Literatur (3,1o,28,45) übereinstimmen, und in der fehlenden weiteren Stimulierbarkeit durch wiederholte Insulinapplikation (s.o.).

5.8. Stoffwechselumstellung in der Erholung

Neben dem besprochenen Persistieren der erhöhten Glucoseaufnahme über das Ende der Arbeitsphase hinaus kommt es in allen Versuchsreihen zu einer gesteigerten Pyruvatfreisetzung in der Erholungsphase. Gleichzeitig gehen Lactat- und Alaninfreisetzung zurück. Diese Befunde sind möglicherweise dadurch zu erklären, daß in dieser Phase die Glucoseoxidation gedrosselt und die Glykolyse vermindert wird, während die aufgenommene Glucose überwiegend in den Glykogensyntheseweg einmündet; dadurch kommt es zu einem Absinken der $NADH+H^+$-Konzentration im Zytosol und zur Rückreaktion des in der Arbeitsphase angestauten Lactats.

In Übereinstimmung damit beobachten wir in der Erholungsphase einen starken Rückgang der Lactatfreisetzung und gleichzeitig eine deutliche Verminderung der intrazellulären Lactatkonzentrationen. Da eine Glykogenresynthese aus Lactat zumindest noch fraglich ist (8,1o6,135), sprechen diese Befunde für eine vermehrte Lactatoxidation. Sie wurde von verschiedenen Autoren für die Erholungsphase bereits beschrieben (8,1o,115,116).

5.9. Energiebereitstellung im arbeitenden Muskel

Insgesamtgesehen ergibt sich für den Arbeitsstoffwechsel, daß die für den Kontraktionsvorgang benötigte Energie aus zwei Quellen kommt:

1) eine gesteigerte Glucoseoxidation, die unterhalten wird durch einen raschen Glykogenabbau und eine erhöhte Glucoseaufnahme; als limitierender Schritt für die Glucoseoxidation ist die Pyruvatdehydrogenase (PDH) anzusehen, deren Aktivität unter Arbeit erhöht wird. Die Menge des dabei freigesetzten Lactats hängt offenbar von der Relation zwischen Glykolyserate, Pyruvatdehydrogenaseaktivität und Geschwindigkeit des NAD^+-regenerierenden Malat-Asparatat-Zyklus ab;
2) die Oxidation von Fettsäuren, deren Verfügbarkeit die Glykolyserate und die Höhe der Glucoseoxidation entscheidend mitbeeinflussen kann.

Der prozentuale Anteil der einzelnen Substrate am Gesamtenergiestoffwechsel hängt von der Intensität und Dauer der Arbeit und von der Nahrungssituation (Insulinkonzentration) ab. So beschreiben Hj.Hirche (48) und C.K.Chapler (18), daß in den ersten Minuten einer stärkeren Arbeitsbelastung die Hauptenergiequellen die schnell verfügbaren Glykogenreserven sind, während erst später eine Steigerung der Aufnahme von Glucose und Fettsäuren aus der Blutbahn erfolgt.

Über den prozentualen Anteil der Glucoseoxidation im Verhältnis zur Fettsäureoxidation gibt es sehr unterschiedliche Angaben; so scheint bei länger dauernden Arbeitsbelastungen die Oxidation von Fettsäuren bevorzugt zu werden, während für kurzfristige und schwere Muskelarbeiten der Kohlenhydratabbau als Energielieferant im Vordergrund steht (18,48,1o2).

Wie das aktuelle Verhältnis in den beschriebenen Versuchen ist, läßt sich nicht verbindlich beantworten. Wahrscheinlich wird die Glucoseoxidation bevorzugt, da das Fettsäureangebot innerhalb des Hinterkörperpräparates begrenzt ist.

6. Zusammenfassung

Am isoliert perfundierten Hinterkörper der Ratte wurde der Glucosestoffwechsel und die Alaninfreisetzung während der drei funktionellen Zustände der Muskulatur - Ruhe, Arbeit und Erholung - dargestellt und diskutiert. Versuchstiere waren 24 Stunden gehungerte, normale und adrenalektomierte Ratten.

Schwerpunkte der Untersuchungen lagen in der Darstellung der Einflüsse von Glucocorticoidmangel der Tiere und von Insulin (als Zusatz zum Perfusat) auf den Stoffwechsel der arbeitenden Muskulatur.

Es konnte gezeigt werden, daß adrenalektomierte Ratten auf Arbeitsbelastung mit einer ähnlichen Glucoseaufnahmesteigerung und Lactatbildung reagieren wie Normaltiere.
Der bei Ruheperfusionen beobachtete senkende Effekt einer Betamethasonvorbehandlung auf die Glucoseaufnahme konnte in seiner Tendenz auch für Perfusionen mit Arbeitsbelastung bestätigt werden, ohne daß es jedoch zu einer erheblichen Einschränkung der Glucoseaufnahme in der Arbeitsphase kam.
Die Freisetzung des Gluconeogenesevorläufers Alanin wird durch Muskelarbeit nicht gesteigert.
Im Vergleich der Alaninfreisetzungsraten untereinander ist die Freisetzung adrenalektomierter Tiere gegenüber Normaltieren jedoch vermindert, während sie bei betamethasonvorbehandelten adrenalektomierten Tieren über den Wert von Normaltieren erhöht wird.

Insulin (o,5 mU/ml) hat nur einen geringen zusätzlichen Effekt auf die Glucoseaufnahme unter Arbeit. Es hemmt die Alaninfreisetzungsrate. Die Wirkungsintensität ist bei adrenalektomierten Ratten und

Normaltieren annähernd gleich; lediglich betamethason-vorbehandelte Tiere setzen wiederum vermehrt Alanin frei.

Die Ursachen der schnellen Ermüdbarkeit und Hypoglykämie-Anfälligkeit bei Fehlen von Glucocorticoiden liegen wahrscheinlich nicht so sehr in einer direkten Veränderung des Muskelstoffwechsels selbst, sondern vielmehr in dem veränderten Substratfluß zur Muskulatur bei langfristiger Arbeit. Die unzureichende Mobilisation von Fettsäuren aus den Triglyceriddepots, der verminderte Leberglykogengehalt und vor allem die herabgesetzte Lebergluconeogenese sind dabei als primäre Störung anzusehen.

7. Literaturverzeichnis

1. Arvill, A., Ahrén, K.
Effects Of Insulin On The Intact Levator Ani Muscle Of The Rat
1. Effects on the accumulation of α-aminoisobutyric acid and D-xylose
Acta Endocrinologica 56:279-294:1967

2. Arvill, A., Ahrén, K.
Effects Of Insulin On The Intact Levator Ani Muscle Of The Rat
2. Relationship between the effects on amino acid transport, RNA synthesis and protein synthesis
Acta Endocrinologica 56:295-3o7:1967

3. Arvill, A.
Relationship Between The Effects Of Contraction And Insulin On The Metabolism Of The Isolated Levator Ani Muscle Of The Rat
Acta Endocrinologica 56 Supp.122:27-41:1967

4. Addison, T.
On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules
London: Highley, 1855

5. Beloff-Chain, A., Chain, E.B., Rookledge, K.A.
The Influence of Insulin and of Contraction on Glucose Metabolism in the Perfused Diaphragm Muscle from Normal and Streptozotocin-Treated Rats
Biochem.J.125:97-1o3:1971

6. Berdanier, C.D., Moser, P.B.
Metabolic Responses of Adrenalectomized Rats to Exercise
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 141:49o-493:1972

7. Buse, M.G., Biggers, J.F., Drier, C., Buse, J.F.
The Effect of Epinephrine, Glucagon, and the Nutritional State on the Oxidation of Branched Chain Amino Acids and Pyruvate by Isolated Hearts and Diaphragms of the Rat
J.Biol.Chem. 248(2):697-7o6:1973

8. Brooks, G.A., Brauner, K.E., Cassens, R.G.
Glycogen synthesis and metabolism of lactic acid after exercise
Am.J.Physiol. 224(5):1162-1166:1973

9. Baldwin, D.M., Colombo, J.A., Sawyer, C.H.
Plasma prolactin, LH, and corticosterone in rats exposed to a novel environment
Am.J.Physiol. 226(6):1366-1369:1974

1o. Berger, M.
Untersuchungen zur Regulation des Glukosestoffwechsels der Skelettmuskulatur
Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf 1975

11. Berger, M., Gries, F.A., Ruderman, N.B.
Einfluß der Muskelarbeit auf den Glukosestoffwechsel (in vitro)
in: Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und Diabetes mellitus
Hersg.: K.Jahnke, H.Mehnert, H.E.Reis
F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart-New York
S.99-1o7:1977

12. Berger, M., Hagg, S.A., Goodman, M.N.,Ruderman,N.B.
Glucose Metabolism in Perfused Skeletal Muscle
Biochem.J. 158:191-202:1976

13. Berger, M., Berchtold, P., Cüppers, H.J., Drost,H.,
Kley, H.K., Müller, W.A., Wiegelmann, W.,
Zimmermann-Telschow, H., Gries, F.A.,
Krüskemper, H.L., Zimmermann, H.
Metabolic and Hormonal Effects of Muscular
Exercise in Juvenile Type Diabetics
Diabetologia 13:355-365:1977

14. Bendall, J.R., Taylor, A.A.
The Meyerhof Quotient and the Synthesis of
Glycogen from Lactate in Frog and Rabbit Muscle
Biochem.J. 118:887-893:1970

15. Bergamini, E., Gagliardi, C., Pellegrino, C.
Dependence On Insulin Of The Hydrocortisone
Effect On Muscle Glycogen Content
Febs Letters 4(1):1-3:1969

17. Christophe, J., Mayer, J.
Effect of Exercise on Glucose Uptake in Rats
and Men
J.Appl.Physiol. 13(2):269-272:1958

18. Chapler, C.K., Stainsby, W.N.
Carbohydrate metabolism in contracting dog skeletal muscle in situ
Am.J.Physiol. 215(5):995-1oo4:1968

19. Christophe, J., Winand, J., Kutzner, R., Hebbelinck, M.
Amino acid levels in plasma, liver, muscle, and kidney during and after exercise in fasted and fed rats
Am.J.Physiol. 221(2):453-457:1971

2o. Cahill, G.F.,Jr.
Physiology of Insulin In Man
Diabetes 2o:785-799:1971

21. Chaudry, I.H., Adzick, N.S., Sayeed, M.M., Baue, A.E.
Effect Of Hydrocortisone And Dexamethasone On Xylose Uptake By Isolated Rat Soleus Muscle
Biochim.Biophys.Acta 399:85-89:1975

22. Conlee, R.K., Hickson, R.C., Winder, W.W., Hagberg, J.M., Holloszy, J.O.
Regulation of glycogen resynthesis in muscles of rats following exercise
Am.J.Physiol. 235(3):R145-R15o:1978

23. Clausen, T.
Calcium, Glucose Transport and Insulin Action
in: Biochemistry of Membrane Transport
Springer-Verlag New York :481-499:1977

24. Chiasson, J.L., Dietz, M.R., Shikama, H., Wootten, M., Exton, J.H.
Insulin regulation of skeletal muscle glycogen metabolism
Am.J.Physiol. 239:E69-E74:198o

25. Cassier, C.
Glucoseaufnahme und Alaninfreisetzung der Skelettmuskulatur adrenalektomierter-diabetischer Ratten nach mehrtägiger Substitution mit Glucocorticoiden und Insulin
Med.Dissertationsschrift, Universität Düsseldorf 1981

26. Dieterle, P., Banholzer, P., Dieterle, R., Henner, J., Schwarz, K.
The Influence of Lactate on Muscle Metabolism
Horm.Metab.Res. 3:34o-344:1971

27. Dieterle, P.
Verhalten von Insulin unter körperlicher Arbeit
in: Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und Diabetes mellitus
Hersg.: K.Jahnke, H.Mehnert, H.E.Reis
F.K.Schattauer Verlag,
Stuttgart-New York :123-137:1977

28. Dieterle, C., Gärtner, R., Dieterle, P.
Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel der Skelettmuskulatur unter Ruhebedingungen und bei kurzfristiger submaximaler Arbeit am Modell des perfundierten Hinterbeins der Ratte
Res.Exp.Med. 168:23-33:1976

29. Exton, J.H., Mallette, L.E., Jefferson, L.S., Wong, E.H.A., Friedmann, N., Miller, T.B., Jr., Park, C.R.
The Hormonal Control of Hepatic Gluconeogenesis
Rec.Progr.Horm.Res., AP, S.411-457:197o

3o. Exton, J.H.
Gluconeogenesis
Metabolism 21(1o):945-99o:1972

31. Fritz, I.B., Davis, D.G., Holtrop, R.H., Dundee, H.
Fatty Acid Oxidation by Skeletal Muscle During Rest and Activity
Am.J.Physiol 194(2):379-386:1958

32. Felig, P., Wahren, J.
Interrelationship Between Amino Acid And Carbohydrate Metabolism During Exercise: The Glucose Alanine-Cycle
in: Advances in experimental medicine and biology "Muscle Metabolism During Exercise", Vol. 11:2o5-214:1971
Hersg.: B.Pernow, B.Saltin
Plenum Press 1971

33. Felig, P., Wahren, J.
Amino Acid Metabolism in Exercising Man
J.Clin.Invest. 5o:27o3-2714:1971

34. Felig, P.
The Glucose Alanine-Cycle
Metabolism 22(2):179-2o7:1973

35. Felig, P., Wahren, J.
Protein turnover and amino acid metabolism in the regulation of gluconeogenesis
Fed.Proc. 33(4):1o92-1o97:1974

36. Felig, P., Wahren, J.
Role of Insulin and Glucagon in the Regulation of Hepatic Glucose Production During Exercise
Diabetes 28, Suppl. 1:71-75:1979

37. Federspil, G., Lefebvre, P., Luyckx, A., DePalo,C.
Endocrine Mechanism of Exercise-Induced Fatty Acids Mobilization in Rats
in: Metabolic Adaptation to Prolonged Physical Exercise
Hersg.: H.Howald, J.R.Poortmans
Birkhäuser Verlag Basel :3o1-3o7:1975

38. Gould, M.K., Rawlinson, W.A.
Effect of electrical stimulation and training on muscle pentose transport
Am.J.Physiol. 211(1):141-146:1966

39. Gould, M.K., Chaudry, I.H.
The Action Of Insulin On Glucose Uptake By Isolated Rat Soleus Muscle
II. Dissociation Of A Priming Effect Of Insulin From Its Stimulatory Effect
Biochim.Biophys.Acta 215:258-263:197o

4o. Gollnick, P.D.
Factors Controlling Glycogenolysis and Lipolysis During Exercise
in: Limiting Factors of Physical Performance
Georg Thieme Verlag, Stuttgart :81-93:1973

41. Goldberg, A.L.
Protein Turnover in Skeletal Muscle
II. Effects Of Denervation And Cortisone On
Protein Catabolism In Skeletal Muscle
J.Biol.Chem. 244(12):3223-3229:1969

42. Goodman, M.N., Ruderman, N.B.
Insulin sensitivity of rat skeletal muscle:
effects of starvation and aging
Am.J.Physiol. 236(5):E519-E523:1979

43. Goldstein, M.S., Ramey, E.R., Levine, R.
Relation Of Muscular Fatigue In The Adrenalec-
tomized Dog To Inadequate Circulatory Adjustment
Am.J.Physiol 163:561-565:195o

44. Goldstein, M.S.
Muscular Exercise And Subsequent Glucose
Utilization
in: On The Nature And Treatment Of Diabetes
Hersg.: B.S.Leibel, G.A.Wrenshall
Excerpta Medica Foundation :3o8-32o:1965

45. Holloszy, J.O., Narahara, H.T.
Studies of Tissue Permeability
X. Changes In Permeability To 3-Methylglucose
Associated with Contraction Of Isolated Frog
Muscle
J.Biol.Chem. 24o(9):3493-35oo:1965

46. Holloszy, J.O., Narahara, H.T.
Enhanced permeability to sugar associated with
muscle contraction
Studies of the role of Ca^{++}
J.Gen.Physiol. 5o:551-562:1967

47. Helmreich, E., Cori, C.F.
Regulation Of Glycolysis In Muscle
Adv.Enzyme Regul. 3:91-1o7:1965

48. Hirche, Hj., Grün, D., Waller, W.
Utilization of Carbohydrates and Free Fatty Acids by the Gastrocnemius of the Dog during Long Lasting Rhythmical Exercise
Pflügers Arch. 321:121-132:197o

49. Hirche, Hj., Langohr, H.D., Wacker, U.
Lactic Acid Accumulation in Working Skeletal Muscle
in: Limiting Factors of Physical Performance
Hersg.: J.Keul
Georg Thieme Verlag, Stuttgart :166-171:1973

5o. Hirche, Hj., Raff, W.K., Grün, D.
The Resistance to Blood Flow in the Gastrocnemius of the Dog during Sustained and Rhythmical Isometric and Isotonic Contractions
Pflügers Arch. 314:97-112:197o

51. Hofmann, F.G.
Role of the Adrenal Cortex in Homeostasis and Growth
in: The Human Adrenal Cortex
Hersg.: N.P.Christy
Harper u. Row, Publishers :3o3-316:1971

52. Hagg, S.A., Taylor, S.I., Ruderman, N.B.
Glucose Metabolism in Perfused Skeletal Muscle: Pyruvate Dehydrogenase Activity In Starvation, Diabetes And Exercise
Biochem.J. 158:2o3-21o:1976

54. Hermansen, L., Vaage, O.
Lactate disappearance and glycogen synthesis in human muscle after maximal exercise
Am.J.Physiol. 233(5):E422-E429:1977

55. Hers, H., Hue, L., Werve, G. van de, Stalmans,W., Feliu, J.E.
The Homeostatic And Hormonal Control Of The Level Of Glycemia By The Liver
in: First European Symposium on Hormones and Cell Regulation
Hersg.: Dumont und Nunez
Elsevier/North-Holland
Biomedical Press :111-118:1977

56. Häring, H., Bug, A., Hepp, K.D., Kemmler, W., Renner, R.
Einfluß der Adrenalektomie auf Wirkung und Bindung von Insulin an Fettzellen der Ratte
Diabetes Kongress, Vortrag Nr. 14; 1978
NOVO-Information

57. Hennig, G., Löffler, G., Wieland, O.H.
Active and inactive forms of pyruvate dehydrogenase in skeletal muscle as related to the metabolic and functional state of the muscle cell
Febs Letters 59:142-145:1975

58. Heron, W.T., Hales, W.M., Ingle, D.J.
Capacity Of Skeletal Muscle In Rats To Maintain Work Output
Am.J.Physiol. 116:357-361:1934

59. Hales, W.M., Haslerud, G.M., Ingle, D.J.
Time For Development Of Incapacity To Work In Adrenalectomized Rats
Am.J.Physiol. 112:65-69:1935

6o. Ingle, D.J., Kendall, E.C.
Survival Of The Adrenalectomized Nephrectomized Rat
Am.J.Physiol. 117:2oo-2o2:1936

61. Ingle, D.J., Nilson, H.W., Kendall, E.C.
The Effect Of Cortin On The Concentrations Of Some Constituents Of The Blood Of Adrenalectomized Rats
Am.J.Physiol. 118:3o2-3o8:1937

62. Ingle, D.J.
Effect of Cortin on Survival and Work Capacity of Rats after Removal of Intra-Abdominal Organs
Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 39:151-153:1938

63. Ingle, D.J.
The Work Performance Of Adrenalectomized Rats Treated With Corticosterone And Chemically Related Compounds
Endocrinology 26:472-477:194o

64. Ingle, D.J.
Work Performance Of Adrenalectomized Rats Treated With 11-Desoxycorticosterone Sodium Phosphate And 11-Desoxy-17-Hydroxycorticosterone
Am.J.Physiol. 133:676-678:1941

65. Ingle, D.J.
Problems Relating To The Adrenal Cortex
Endocrinology 31:419-438:1942

66. ingle, D.J., Kuizenga, M.H.
The Relative Potency Of Some Adrenal Cortical Steroids In The Muscle-Work Test
Endocrinology 36:218-226:1945

67. Ingle, D.J., Nezamis, J.E.
Early Effects of Denervation Upon Response of Muscle to Continuous Stimulation
Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 67:167-169:1948

68. Ingle, D.J.
Effect of Muscle Work Upon Level of Blood Glucose in the Eviscerated Rat
Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 67:299-3o1:1948

69. Ingle, D.J., Prestrud, M.C., Nezamis, J.E.
Effect of Adrenalectomy Upon Level of Blood Amino Acids in the Eviscerated Rat
Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 67:321-322:1948

7o. Ingle, D.J., Nezamis, J.E.
The Work Performance Of Adrenalectomized Rats Given Continuous Intravenous Infusions Of Glucose
Endocrinology 43:261-271:1948

71. Ingle, D.J., Nezamis, J.E.
Effect Of Muscle Work Upon Tolerance Of Eviscerated Rat For Glucose
Am.J.Physiol. 155:15-17:1948

72. Ingle, D.J., Nezamis, J.E.
Effect Of Epinephrine Upon The Tolerance Of The Eviscerated Rat For Glucose
Am.J.Physiol. 156:361-364:1949

73. Ingle, D.J., Nezamis, J.E., Jeffries, J.W.
Work Performance Of Normal Rats Given Continuous Injections Of Adrenal Cortex Extracts
Am.J.Physiol. 157:99-1o2:1949

74. Ingle, D.J., Nezamis, J.E.
The Effect Of Adrenal Cortex Extract With And Without Epinephrine Upon The Work Of Adrenally Insufficient Rats
Endocrinology 44:559-564:1949

75. Ingle, D.J., Nezamis, J.E., Morley, E.H.
Effect Of Work Upon Tolerance Of The Normal Rat For Intravenously Administered Glucose
Am.J.Physiol. 16o:5o6-5o8:195o

76. Ingle, D.J., Nezamis, J.E., Rice, K.L.
Work Output And Blood Glucose Values In Normal And In Diabetic Rats Subjected To The Stimulation Of Muscle
Endocrinology 46:5o5-5o9:195o

77. Ingle, D.J., Nezamis, J.E., Morley, E.H.
Work Output and Blood Glucose Values in Severly Diabetic Rats With and Without Insulin
Am.J.Physiol. 165:469-472:1951

78. Ingle, D.J., Nezamis, J.E., Morley, E.H.
Effect of Continuous Intravenous Infusions of Glucose Upon Work Performance of Adrenalectomized Rats as Related to Fluid Volume
Am.J.Physiol. 165:473-475:1951

79. Ingle, D.J., Nezamis, J.E., Morley, E.H.
Effect of Cortisone Upon the Work Output of the Adrenalectomized Rat
Am.J.Physiol. 166:5o4-5o8:1951

80. Ingle, D.J.
The role of the adrenal cortex in homeostasis
J.Endocr. 8:XXIII-XXXVII:1952

81. Ingle, D.J., Morley, E.H., Nezamis, J.E.
The Work Performance Of Normal Rats Given Continuous Intravenous Injections Of Cortisone And Of Corticotropin
Endocrinology 51:487-491:1952

82. Ingle, D.J., Nezamis, J.E., Morley, E.H.
Effect Of Adrenal Cortical Extract, Cortisone And Hydrocortisone Upon The Work Of The Adrenalectomized-Eviscerated Rat
Endocrinology 53:582-584:1953

83. Ingle, D.J., Morley, E.H., Stetten, D.,Jr.
Metabolism of Glucose in Resting and Working Rats
Am.J.Physiol. 182:263-266:1955

84. Ingle, D.J., Torralba, G., Flores, V.
Comparative Effects of Muscle Work and Insulin upon Plasma Amino Acids in Eviscerated Rats
Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 89:625-626:1955

85. Ingle, D.J.
Permissibility Of Hormone Action / A Review
Acta Endocrinologica 17:172-186:1954

86. Ivy, J.L.
Role of insulin during exercise-induced glycogenesis in muscle: effect on cyclic AMP
Am.J.Physiol. 233(6):E509-E513:1977

87. Jefferson, L.S., Li, J.B., Rannels, S.R.
Regulation by Insulin of Amino Acid Release and Protein Turnover in the Perfused Rat Hemicorpus
J.Biol.Chem. 252(4):1476-1483:1977

88. Kröner, H., Staib, W.
Cortisolwirkungen Auf Den Protein- Und Energiestoffwechsel In Der Peripherie
Acta Endocrinologica 59:193-2o2:1968

89. Keul, J., Doll, E., Keppler, D.
Zum Stoffwechsel des Skeletmuskels
I. Glucose, Lactat, Pyruvat und freie Fettsäuren im arteriellen und venösen Blut der arbeitenden Muskulatur bei Hochleistungssportlern
Pflügers Archiv 3o1:198-213:1968

9o. Doll, E., Keul, J.
Zum Stoffwechsel des Skeletmuskels
II. Sauerstoffdruck, Kohlensäuredruck, pH, Standardbicarbonat und base excess im venösen Blut der arbeitenden Muskulatur
Untersuchungen an Hochleistungssportlern
Pflügers Archiv 3o1:214-229:1968

91. Koivisto, V.A., Akerblom, H.K., Kiviluoto, M.K.
Metabolic and Hormonal Effects of Exercise in the Severely Streptozotocin-Diabetic Rat
Diabetologia 1o:329-335:1974

92. Kühn-Velten, N.
Regulationsmechanismen am insulinfrei perfundierten Hinterkörper der Ratte: Stoffwechseländerungen durch unterschiedlich hohe Glucoseangebote sowie durch Adrenalektomie und einmalige Betamethason-applikation in vivo
Med. Dissertation, Universität Düsseldorf 1977

93. Luyckx, A.S., Lefebvre, P.J.
Mechanisms Involved in the Exercise-induced Increase in Glucagon Secretion in Rats
Diabetes 23(2):81-93:1974

94. Leung, K., Munck, A.
Peripheral Actions Of Glucocorticoids
Ann.Rev.Physiol. :245-272:1975

95. Lewis, S.B., Schultz, T.A., Westbie, D.K., Gerich, J.E., Wallin, J.D.
Insulin-Glucose Dynamics during Flow-Through Perfusion of the Isolated Rat Hindlimb

96. Lenzen, S.
The effect of hydrocortisone treatment and adrenalectomy on insulin and glucagon secretion from the perfused rat pancreas
Endokrinologie 68:189-197:1976

97. Munck, A., Koritz, S.B.
Studies On The Mode Of Action Of Glucocorticoids In Rats
I. Early Effects Of Cortisol On Blood Glucose And On Glucose Entry Into Muscle, Liver And Adipose Tissue
Biochim.Biophys.Acta 57:31o-317:1962

98. Munck, A.
Glucocorticoid inhibition of glucose uptake by peripheral tissues: old and new evidence, molecular mechanisms, and physiological significance
Persp.Biol.Med. 14:265-289:1971

99. Malaisse, W.J., Malaisse-Lagae, F., McCraw, E.F., Wright, P.H.
Insulin Secretion in vitro by Pancreatic Tissue from Normal, Adrenalectomized, and Cortisol-Treated Rats
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 124:924-928:1967

1oo. Mallette, L.E., Exton, J.H., Park, C.R.
Control of Gluconeogenesis from Amino Acids in the Perfused Rat Liver
J.Biol.Chem. 244(2o):5713-5723:1969

1o1. Moorthy, K.A., Gould, M.K.
Synthesis of Glycogen from Glucose and Lactate in Isolated Rat Soleus Muscle
Arch.Biochem.Biophys. 13o:399-4o7:1969

1o2. Molé, P.A., Holloszy, J.O.
Exercise-Induced Increase in the Capacity of Skeletal Muscle to Oxidize Palmitate
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 134:789-792:197o

1o3. MacDonald, M., Neufeldt, N., Park, B.N.
Alanine metabolism and gluconeogenesis in the rat
Am.J.Physiol. 231(2):619-626:1976

1o4. MacDougall, J.D., Ward, G.R., Sale, D.G., Sutton, J.R.
Muscle glycogen repletion after high-intensity intermittent exercise
J.Appl.Physiol. 42(2):129-132:1977

1o5. Magrian, G.
Lactat- und Pyruvatutilisation der Skelettmuskulatur adrenalektomierter Ratten: Einfluß von einmaliger Glucocorticoidgabe und Insulin
Med.Dissertation, Universität Düsseldorf 1981

1o6. Morgan, H.E., Henderson, M.J., Regen, D.M., Park, C.R.
Regulation of glucose uptake in muscle
I. The effects of insulin and anoxia on glucose transport and phosphorylation in the isolated, perfused heart of normal rats
J.Biol.Chem. 236:253-261:1961

1o7 Owen, O.E., Cahill, G.F., Jr.
Metabolic Effects of Exogenous Glucocorticoids in Fasted Man
J.Clin.Inves. 52:2596-26o5:1973

1o8. Olefsky, J.M., Johnson, J., Liu, F., Jen, P., Reaven, G.M.
The Effects of Acute and Chronic Dexamethasone Administration on Insulin Binding to Isolated Rat Hepatocytes and Adipocytes
Metabolism 24(4):517-527:1975

1o9. Plager, J.E., Matsui, N.
An in Vitro Demonstration of the Anti-insulin Action of Cortisol on Glucose Metabolism
Endocrinology 78:1154-1158:1966

11o. Peters, R.F., Richardson, M.C., Small, M., White, A.M.
Some Biochemical Effects of Triamcinolone Acetonide on Rat Liver and Muscle
Biochem.J. 116:349-355:197o

111. Ramey, E., Goldstein, M.S., Levine, R.
Mechanism of muscular fatigue in adrenalectomized animals
Am.J.Physiol. 162:1o-16:195o

112. Ramey, E.R.
Corticosteroids and skeletal muscle
Handbook of Physiology, Section 7,
Vol. VI, Adrenal Gland, 1975

113. Rudorff, K., Kröner, H., Windeck, R., Staib, W.
Über den Einfluß von Insulin und Betamethason
auf die Gluconeogenese aus Alanin und Pyruvat
in der isoliert perfundierten Leber
adrenalektomierter Ratten
Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem. 351:1o64-1o7o:197o

114. Ruderman, N.B., Houghton, C.R.S., Hems, R.
Evaluation of the Isolated Perfused Rat
Hindquarter for the Study of Muscle Metabolism
Biochem.J. 124:639-651:1971

115. Ruderman, N.B., Berger, M., Hagg, S., Taylor,S.,
Goodman, M.N., Maizels, E.
Muscle Glucose Metabolism in Starvation
in: Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungs-
fähigkeit und Diabetes mellitus
Hersg.: K.Jahnke, H.Mehnert, H.E.Reis
F.K.Schattauer Verlag
Stuttgart-New York :81-87:1977

116. Ruderman, N.B., Goodman, M.N., Berger, M.,
Hagg, S.
Effect of starvation on muscle glucose
metabolism: studies with the isolated perfused
rat hindquarter
Fed.Proc. 36(2):171-176:1977

117. Ruderman, N.B., Goodman, M.N., Conover, C.A., Berger, M.
Substrate Utilization in Perfused Skeletal Muscle
Diabetes 28, Suppl. 1:13-17:1979

118. Rennie, M.J., Winder, W.W., Holloszy, J.O.
A Sparing Effect of Increased Plasma Fatty Acids on Muscle and Liver Glycogen Content in the Exercising Rat
Biochem.J. 156:647-655:1976

119. Rennie, M.J., Park, D.M., Sulaiman, W.R.
Uptake and release of hormones and metabolites by tissues of exercising leg in man
Am.J.Physiol. 231(3):967-973:1976

12o. Rennie, M.J., Holloszy, J.O.
Inhibition of Glucose Uptake and Glycogenolysis by Availability of Oleate in Well-Oxygenated Perfused Skeletal Muscle
Biochem.J. 168:161-17o:1977

121. Rudman, D., Girolamo, M.D.
Effect of adrenal cortical steroids on lipid metabolism
in: The Human Adrenal Cortex
Hersg.: N.P.Christy
Harper & Row, New York, Evanston, San Francisco, London :241-255:1971

122. Randle, P.J., Smith, G.H.
Regulation of glucose uptake by muscle
II. The effects of insulin, anaerobiosis and cell poisons on the penetration of isolated rat diaphragm by sugars
Biochem.J. 7o:5o1-5o8:1958

123. Skinner, N.S., Jr., Costin, J.C., Saltin, B., Vastagh, G.
Glucose Uptake In Contracting, Isolated In Situ Dog Skeletal Muscle
in: Advances in experimental medicine and biology, Vol 11,"Muscle Metabolism During Exercise" :177-187:1971
Hersg.: B.Pernow, B.Saltin,
Plenum Press 1971

124. Soll, A.H.
Hormonal Regulation of Hormone Receptor Concentration: A Possible Mechanism for Altered Sensitivity to Hormones
in: Biogenesis and Turnover of Membrane Macromolecules
Hersg.: J.S.Cook
Raven Press, New York :179-2o5:1976

125. Steele, R.
Influences of corticosteroids on protein and carbohydrate metabolism
Handbook of Physiology, Section 7,
Vol. VI, Adrenal Gland, 1975

126. Seitz, H.J., Kaiser, M., Krone, W., Tarnowski,W.
Physiologic Significance of Glucocorticoids and Insulin in the Regulation of Hepatic Gluconeogenesis During Starvation in Rats
Metabolism 25(12):1545-1555:1976

127. Schudt, C., Pette, D.
Ca^{2+}-Ions As Coupling Agents In Enzymatic Differentiation And Carbohydrate Metabolism Of Cultured Muscle Cells
Adv.Enzyme Regul. 16:121-139:1977

128. Staschok, W.
Zeitliche Entwicklung, Insulin- und Actinomycin-D-Beeinflussung der akuten Glucocorticoidwirkung am isoliert perfundierten Hinterkörper adrenalektomierter Ratten
Med.Dissertation, Universität Düsseldorf 1978

129. Schultz, T.A., Lewis, S.B., Westbie, D.K., Wallin, J.D.
Glucose delivery: a modulator of glucose uptake in contracting skeletal muscle
Am.J.Physiol. 233(6):E514-E518:1977

13o. Schadewaldt, P.
Glucocorticoidwirkungen auf den Kohlenhydrat- und Aminosäurestoffwechsel des Skelettmuskels
Dissertationsschrift, Universität Düsseldorf 198o

131. Schadewaldt, P., Schwenen, M., Staib, W.
Short-term effects of glucocorticoids on alanine production of rat skeletal muscle
Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem. 36o:1189-119o:1979

132. Sutter, B.C.J.
Surrénale et insulinémie chez le rat
II. Corticosurrénale et insuline sérique
Diabetologia 4:295-3o4:1968

133. Terjung, R.L., Baldwin, K.M., Winder, W.W., Holloszy, J.O.
Glycogen repletion in different types of muscle and in liver after exhausting exercise
Am.J.Physiol. 226(6):1387-1391:1974

134. Thienhaus, R., Tharandt, L., Zais, U., Staib,W.
Einfluß von Glucocorticoiden auf die Freisetzung von Aminosäuren des perfundierten Hinterkörpers adrenalektomierter Ratten
Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem. 356:811-817:1975

135. Thomaßen, P.
Bedeutung der Skelettmuskulatur für die Homöostase des Blutlactatspiegels: Einflüsse von Muskelarbeit und Training unter Glucocorticoidwirkung studiert am isoliert perfundierten Rattenhinterkörper
Med. Dissertation, Universität Düsseldorf 1981

136. Tanigawa, Y., Kitamura, A., Kawamura, M., Shimoyama, M., Fujii, K., Kohri, Y., Ueda, I.
Possible Participation Of Glucocorticoid In Elevation Of 3',5'-Cyclic AMP Levels Through Inhibition Of Cyclic AMP Phosphodiesterase
Physiol.Chem.a.Physics 1o:443-448:1978

137. Tate, C.A., Bonner, H.W., Leslie, S.W.
Calcium Uptake in Skeletal Muscle Mitochondria I. The Effects of Chelating Agents on the Mitochondria from Fatigued Rats
Eur.J.Appl.Physiol. 39:111-116:1978

138. Tate, C.A., Bonner, H.W., Leslie, S.W.
Calcium Uptake in Skeletal Muscle Mitochondria II.The Effects of Long-Term Chronic and Acute Exercise
Eur.J.Appl.Physiol. 39:117-122:1978

140. Wahren, J., Felig, P., Hendler, R., Ahlborg, G.
Glucose and amino acid metabolism during recovery after exercise
J.Appl.Physiol. 34(6):838-845:1973

142. Zukoski, C.F.
Mechanism of Action of Insulin Hypoglycemia on Adrenal Cortical Secretion
Endocrinology 78:1264-1267:1966

143. Clerbaux, T., Gerets, G., Frans, A.
Oxygen Content Determination Using a New Analyzer: the Lex-O_2-Con
J.Lab.Clin.Med. 82:342-348:1973

144. Werner, W., Rey, H.G., Wielinger, H.
Über die Eigenschaften eines neuen Chromogens für die Blutglucosebestimmung nach der GOD/POD-Methode
Z.Analyt.Chem. 252:244:1970

145. Czok, R., Lamprecht, W.
Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glycerat-3-Phosphat
in: Methoden der enzymatischen Analyse
Hersg.: H.U.Bergmeyer
Weinheim, Verlag Chemie, Bd. 2:1491-1496:1974

146. Gutmann, I., Wahlefeld, A.W.
L(+)-Lactat, Bestimmung mit Lactatdehydrogenase und NAD
in: Methoden der enzymatischen Analyse
Hersg.: H.U.Bergmeyer
Weinheim, Verlag Chemie, Bd. 2:1510-1514:1974

147. Williamson, D.H.
L-Alanin, Bestimmung mit Alanin-Dehydrogenase
in: Methoden der enzymatischen Analyse
Hersg.: H.U.Bergmeyer
Weinheim, Verlag Chemie, Bd. 2:1724-1727:1974

148. Seiffter, S., Dayton, S., Novic, B., Muntwyler,E.
The Estimation of Glycogen with the
Anthrone Reagent
Arch.Biochem. 25:191-2oo:195o

149. Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen,
Basel : S. 32:196o

8. Danksagung

Herrn Professor Dr. Wolfgang Staib danke ich herzlichst für die Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes an seinem Institut, sowie für sein ständiges Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte.

Mein besonderer Dank gilt ferner Herrn Dr. Martin Schwenen, der mich in das Arbeitsfeld einführte und mich in jeder Hinsicht bei den Versuchen, sowie bei den sich anschließenden Bestimmungen unterstützte. Seine Diskussionsbeiträge und Ratschläge waren mir eine unentbehrliche Hilfe bei der Niederschrift meiner Arbeit.

Weitere zusätzliche Hilfe in Rat und Tat erhielt ich von Dr. Peter Schadewaldt und möchte ihm dafür danken.

Frau Grete Hannemann und Fräulein Maria Prengel, den guten Geistern in unserem Labor, danke ich ganz besonders für ihre gewissenhafte Mitarbeit und ihre unermüdliche Hilfsbereitschaft, ohne die einige Passagen meiner Arbeit nicht zu meistern gewesen wären.

9. Lebenslauf

Name:	Heinzler
Vorname:	Franz Peter
Geburtsort:	Duisburg
am:	28.Juli 1955
Vater:	Prof.Dr.med.Franz Heinzler
Mutter:	Magdalene Heinzler, geb. Zirkler
Ausbildung:	Besuch der Volksschule an der Tonstraße in Duisburg von Ostern 1962 bis Juni 1963
	Besuch der Gemeinschaftsschule Beethovenstraße in Hilden von Juli 1963 bis April 1966
	Besuch des Städt. Helmholtz-Gymnasiums in Hilden
	Abitur: 6.Juni 1974
	Studium der Chemie an der TH Darmstadt im WS 1974/75
	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Düsseldorf zum SS 1975
	Physikum: März 1977
	1. Staatsexamen: März 1978
	2. Staatsexamen: August 198o
	3. Staatsexamen: November 1981
	Aprobation als Arzt: Dezember 1981